

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT
B₁ - SELEKTIVEN REZEPTORENBLOCKERN
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER
ATEMWEGSOBSTRUKTION**

KARIN BRUCKNER

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0072

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. N. Zöllner

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT

β_1 -SELEKTIVEN REZEPTORENBLOCKERN

BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER

ATEMWEGSOBSTRUKTION

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karin B R U C K N E R
aus
Bad Reichenhall
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. G. Lohmöller

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1987

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	<u>Seite</u>
I. <u>EINLEITUNG</u>	1
1. Entwicklung der β -Rezeptortheorie und weitere Einteilung in β_1 - und β_2 -Rezeptoren	1
2. Tierexperimentelle Untersuchungen zur β_1 -Selektivität	7
a) Quantifizierung der β_1 -Selektivität	7
b) Rezeptoraffinität	15
3. Untersuchungen zur β_1 -Selektivität beim Menschen	16
a) Auswahl der Patienten	16
b) Applikationsweise des β -Blockers	18
c) Qualität des Meßwertes	20
d) Auswahl der β -Blocker zum Vergleich	21
e) Versuchsbedingungen	25
f) Messung der β_1 -Wirkstärke	26
g) Weitere Einflüsse auf die β_1 -Selektivität	28
4. Bisoprolol, ein neuer β_1 -selektiver Rezeptorenblocker	30
5. Pharmakologische Eigenschaften von Atenolol, Metoprolol und Bisoprolol	31
a) Chemische Struktur	31
b) Wirkdauer	31
c) Metabolismus	32

...

II. <u>METHODIK</u>	34
1. Ein- und Ausschlußkriterien	34
2. Patientenbeschreibung	35
3. Versuchsablauf	41
a) Patientenauswahl	41
b) Vorbereitungsphase	41
c) Phase 1	42
d) Phase 2	42
e) Phase 3	44
f) Nachbeobachtung	44
4. Meßgrößen	49
a) Anamnese und körperliche Untersuchung	49
b) Blutdruck- und Pulsmessungen	49
c) Lungenfunktion	49
d) Reversibilitätsprüfung	54
e) Ruhe- und Belastungs-EKG	58
f) Laborwerte	58
III. <u>ERGEBNISSE</u>	59
1. Auswirkung methodischer Faktoren auf die Ergebnisse	59
2. Vergleich von Bisoprolol mit Atenolol und Metoprolol nach Protokoll	62
a) Dosierungen	62
b) β_2 -blockierende Wirkung	63
c) β_1 -blockierende Wirkung	65
3. Vergleich der β_2 -blockierenden Wirkung von Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol bei gleicher β_1 -blockierender Wirkung	66

...

4. Vergleich der β_1 - und β_2 -blockierenden Wirkstärke von Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol bei verschiedenen Dosisrelationen	71
5. Dosis-Wirkungsbeziehung für Bisoprolol	74
6. Untersuchungen ohne β -Blockertherapie (Auslaßversuch)	76
7. Reversibilität der Atemwegsobstruktion	80
8. Patienten-Compliance	87
9. Subjektive Verträglichkeit	88
10. Laborwerte	89
 IV. <u>DISKUSSION</u>	 94
1. Beurteilung der eigenen Ergebnisse	94
a) Vorteile der Therapie mit β_1 -selektiven β -Blockern gegenüber nichtselektierten β -Blockern	94
b) Vergleich der drei β_1 -selektiven β -Blocker Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol	95
2. Weitere Untersuchungen mit Bisoprolol	97
 V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	 99
 LITERATURVERZEICHNIS	 102
 LEBENSLAUF	

I. E I N L E I T U N G

1. Entwicklung der β -Rezeptortheorie und weitere Einteilung in β_1 - und β_2 -Rezeptoren

Als Rezeptoren werden allgemein in der Medizin diejenigen Stellen an verschiedenen Organen bezeichnet, die körpereigene oder fremde Substanzen aufnehmen und über die diese Organe in ihrer Funktion gesteuert werden.

Die Vorstellung, daß es eine rezeptive Struktur gibt, wurde 1905 von Langley (31) entwickelt, um die Wirkung von Curare auf die Skelettmuskulatur zu erklären.

Dale brachte 1906 als erster die Rezeptorhypothese mit dem sympathischen Nervensystem in Zusammenhang (17). Seine Untersuchungen führten ihn zur Annahme eines Rezeptormechanismus für Adrenalin.

Damals nahm man an, daß es zwei Klassen von adrenotropen Rezeptoren gäbe, nämlich solche, die an den Effektorzellen eine Erregung bewirken und solche, die dort eine Hemmung auslösen.

Ahlquists Experimente (2) aber zeigen, daß sich die zwei verschiedenen Rezeptortypen nicht streng in erregende und hemmende einteilen lassen, weil jeder Rezeptor beide Eigenschaften haben kann, abhängig von seiner Lokalisation. Der

...

Beweis für diese Schlußfolgerung gelang Ahlquist mit Untersuchungen an Tieren, denen er folgende 6 sympathomimetische Amine in vergleichbaren Dosierungen injizierte:

1. L-Adrenalin
2. DL-Adrenalin
3. DL-Noradrenalin
4. Methyl-Noradrenalin
5. Methyl-Adrenalin
6. Isoprenalin

Dabei stellte er eine von 1 - 6 abnehmende Stärke ihrer Wirkung auf folgende Funktionen fest. Vasokonstriktion, Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus und der Nickhaut, Pupillenerweiterung und Hemmung der Darmfunktion. Dagegen haben dieselben Mittel eine völlig andere Reihenfolge ihrer Wirkstärke, nämlich 6, 1, 5, 2, 4, 3, auf folgende Funktionen: Vasodilatation, Erschlaffung der Uterusmuskulatur und Herz-Stimulation (Herzfrequenz und Kontraktionskraft). Da bei den Versuchen immer dieselben Methoden und die gleichen Dosierungen angewandt wurden, müssen die Wirkungsunterschiede auf Unterschiede an den betroffenen Rezeptoren zurückzuführen sein. Die Effekte, die über diese Rezeptoren ausgeübt werden, sind so verschieden, daß man also die bis dahin gebräuchliche Einteilung in erregende und hemmende Rezeptoren nicht mehr allein aufrecht erhalten kann.

...

Ahlquist bezeichnet die einen als α -, die anderen als β -Rezeptoren mit folgender Definition:

Der α -Rezeptor ist am stärksten mit Adrenalin und Noradrenalin und am wenigsten mit Isoprenalin stimulierbar. Der β -Rezeptor reagiert am stärksten auf Isoprenalin, gut auch auf Adrenalin, weniger auf Noradrenalin.

Einige der über α -, bzw. β -Rezeptoren übermittelten Funktionen hat Ahlquist in einer Tabelle zusammengefaßt, aus der ersichtlich ist, daß z.B. die Stimulation des Herzens über β -Rezeptoren vermittelt wird.

	α -Rezeptor	β -Rezeptor
erregend	Gefäße Nickhaut glatte Musk-Uterus -Ureteren m.dilator pupillae	Herz-Frequenz Herz-Kontraktionskraft
hemmend	glatte Musk-Darm	Gefäße Bronchien Uterus

...

Das Konzept zweier grundlegend verschiedener Rezeptortypen steht im direkten Gegensatz zu Cannon und Rosenblueth's Lehre (16), daß es zwei Überträgersubstanzen gibt, und zwar eine für erregende und eine andere für hemmende Impulse. Ahlquists Ergebnisse zeigen aber, daß es kein bekanntes Amin gibt, das dieser These entspricht, sondern daß Epinephrin eine adrenerge Übermittlersubstanz mit Wirkung auf zwei Rezeptoren ist.

Nach Powell und Slater (47), Moran und Perkins (43) hemmt Dichloroisoprenalin folgende Wirkungen von β -Stimulatoren:

1. Erschlaffung der glatten Muskulatur der Trachea
2. Blutdruckabfall
3. Stimulierende Wirkungen am Herzen

Damit war die β -blockierende Wirkung von Dichloroisoprenalin erwiesen.

Black (12) dachte als erster daran, durch Hemmung des sympathischen Antriebs am Herz Angina pectoris zu behandeln. Er hielt Dichloroisoprenalin für eine dafür geeignete Substanz, erkannte aber auch eine β -stimulierende Eigenwirkung am Herzen. Daraufhin wurde Pronethalol hergestellt, das wie Dichloroisoprenalin wirkte, aber das Herz weniger stimulierte.

...

Da es Thymustumoren hervorrief, wurden weitere Untersuchungen mit einer neuen Substanz, nämlich Propranolol unternommen. Dieses zeigte sich schon in geringen Dosierungen wirkungsvoll gegen Angina pectoris, vor allem auch ohne die β -stimulierende Eigenwirkung des Pronethalol. So wurde Propranolol zum Standard- β -Blocker, mit dem alle anderen verglichen wurden. Außerdem konnte man es nicht nur gegen Angina pectoris einsetzen, sondern auch gegen Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Thyreotoxikose und Angstneurosen.

Ob eine Substanz überhaupt eine β -Rezeptoren-blockierende Wirkung besitzt, läßt sich leicht herausfinden: Sie muß eine durch Isoprenalin erhöhte Herzfrequenz deutlich herabsetzen. Die Wirkstärke läßt sich anhand des Ausmaßes der Hemmung der Isoprenalinwirkung (z.B. auf die Herzfrequenz) bestimmen. Erst nachdem man die Wirkungen von β -Rezeptorenblockern erforscht hatte, wurde die Bedeutung von Ahlquists Theorie von zwei verschiedenen adrenergen Rezeptortypen erkennbar (51). Als bekannt wurde, daß Angina pectoris und Hypertonie mit Propranolol erfolgreich behandelt werden können, brachte die Pharma-Industrie eine Reihe weiterer β -Blocker auf den Markt. Sie wirken zwar alle β -blockierend, unterscheiden sich jedoch untereinander durch zusätzliche Eigenschaften:

1. Membranstabilisierung
2. Sympathomimetische Eigenwirkung = ISA
3. β_1 -Selektivität

...

Diese Eigenschaften haben die verschiedenen Substanzen in unterschiedlichem Ausprägungsgrad. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich, daß der membranstabilisierende Effekt und auch die ISA nicht zur therapeutischen Wirkung beitragen.

Ähnlich wie Ahlquist ging Lands (29) vor, als er die β -Rezeptoren genauer untersuchte und so zur Unterscheidung in β_1 -Rezeptoren und β_2 -Rezeptoren gelangte: Die Herzwirkung (Steigerung der Kontraktionskraft und der Herzfrequenz) und Lipolyse wird im Tierexperiment über eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren vermittelt. Die Relaxation der glatten Gefäß- und Bronchialmuskulatur wird über β_2 -Rezeptoren bewirkt. β_2 -Stimulatoren werden zur Behandlung des Asthma bronchiale eingesetzt.

Klinische Studien haben gezeigt, daß bei Patienten mit Asthma unter dem ersten β_1 -selektiven Rezeptorenblocker Practolol der Atemwegswiderstand weniger ansteigt als unter dem nicht selektiven β -Rezeptorenblocker Propranolol. Die Hoffnung, daß β_1 -selektive Rezeptorenblocker frei von Nebenwirkungen auf das Bronchialsystem sind und ohne Einschränkungen bei Patienten mit Asthma bronchiale verordnet werden können, erfüllte sich nicht (19). Practolol wird jedoch wegen seiner spezifischen Nebenwirkungen nicht mehr verwendet. Die heute vorzugsweise verwendeten β_1 -selektiven β -Rezeptorenblocker sind Atenolol und Metoprolol.

...

Soweit erkennbar werden alle für die Therapie wichtigen Wirkungen von β -Blockern über β_1 -Rezeptoren vermittelt, so: Herzwirkung und Senkung der Plasmareninaktivität. Die durch β_2 -Blockade vermittelten Wirkungen (Bronchokonstriktion, Vasokonstriktion, Uteruskontraktion) sind dagegen unerwünscht.

2. Tierexperimentelle Untersuchungen zur β_1 -Selektivität

a) Quantifizierung der β_1 -Selektivität

Die β -blockierende Wirkstärke wird gemessen an der Verschiebung der Isoprenalin-Dosis-Wirkungskurve nach rechts. Statt der ganzen Dosis-Wirkungskurve wird üblicherweise die Isoprenalindosis ermittelt, bei der 50 % des maximal erreichbaren Isoprenalinelles erreicht sind (EC 50), in Einzelfällen auch 80 % der maximal erreichbaren Isoprenalindosis (1). Die EC 50 nach Gabe einer bestimmten Dosis eines β -Blockers, dividiert durch die EC 50 vor Gabe des β -Blockers ergibt das Isoprenalin-Dosis-Verhältnis (DR, dose ratio). Durch Gabe verschiedener Dosierungen des β -Rezeptorenblockers und die Ermittlung der zugehörigen Isoprenalindosisverhältnisse läßt sich die Dosis des β -Blockers ermitteln, bei der die DR zwei beträgt (DR 2). Daneben wird vereinzelt auch die DR 10 verwendet (39, 50).

...

In vitro wird die Wirkstärke durch den pA_2 -Wert angegeben. Der pA_2 -Wert ist der negative Zehnerlogarithmus der molaren Konzentration eines β -Blockers, in dessen Gegenwart die Konzentration von Isoprenalin verdoppelt werden muß, um den gleichen Effekt wie vor der β -Blocker Gabe zu erzielen.

Für einen bestimmten β -Blocker gibt es verschiedene pA_2 -Werte je nach gemessener Funktion. Z.B. stellen die Hemmung der isoprenalininduzierten Tachykardie, Kontraktilitätssteigerung und Lipolyse ein Maß für die β_1 -Wirkung und die Hemmung des isoprenalininduzierten Blutdruckabfalls, Widerstandsabfalls oder Trachealrelaxation ein Maß für die β_2 -Wirkung dar.

Ein pA_2 -Wert von 5 für einen bestimmten β -Blocker und eine bestimmte Funktion bedeutet, daß eine Konzentration von 10^{-5} mol/l oder 0,00001 mol/l die Isoprenalin-Dosis-Wirkungskurve um den Faktor 2 nach rechts verschiebt. Ein hoher pA_2 -Wert bedeutet demnach eine hohe Rezeptoraffinität. Der pA_2 -Wert ist speziesabhängig. Beispielsweise beträgt der pA_2 -Wert von Propranolol für die inotrope Wirkung (β_1) in vitro 8,51 bei Kaninchen und 6,58 bei Hunden. Entsprechend dem Antilogarithmus der Differenz ($8,51 - 6,58 = 1,93$) ist Propranolol bei Hunden 85-mal wirksamer als bei Kaninchen. Der Selektivitätsindex (SI) oder die selectivity ratio (SR) entspricht der Differenz der pA_2 -Werte von β_1 -Wirkungen und β_2 -Wirkungen. Bei einer Differenz von 0 besteht keine Selektivität ...

für β_1 - und β_2 -Rezeptoren. Ein Selektivitätsindex von 1 bedeutet, daß zur Erzielung eines gleichen Isoprenalinantagonismus an β_2 -Rezeptoren die zehnfache Dosis notwendig ist wie an β_1 -Rezeptoren. Entsprechend bedeutet ein Selektivitätsindex von 2, daß für eine halbmaximale Wirkung auf β_2 -Rezeptoren die hundertfache Konzentration nötig ist im Vergleich zur halbmaximalen Wirkung auf β_1 -Rezeptoren.

Der Antilogarithmus des Selektivitätsindex gibt also an, um wievielfach die Konzentration höher sein muß, um an β_2 -Rezeptoren gleich stark zu wirken wie an β_1 -Rezeptoren.

Für nicht-selektive Rezeptorenblocker ist der Selektivitätsindex nicht signifikant von 0 unterschiedlich, entsprechend das Wirkstärkenverhältnis auf β_1 - und β_2 -Rezeptoren nicht signifikant von 1 verschieden. Tatsächlich schwanken die in der Literatur angegebenen β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnisse für Propranolol zwischen 0,04 (Maxwell und Collins 1974) und 4 (Boudot et al.), also um den Faktor 100 (siehe Tabelle 1).

Selektivitätsindices der einzelnen β_1 -selektiven Rezeptorenblocker in der Literatur sind meist von den Herstellern erarbeitet. Die aus den pa_2 -Werten in vitro oder den DR 2-Werten in vivo abgeleiteten β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnisse sind, wie Tabelle 1 zeigt, sehr unterschiedlich. In der Regel finden die Hersteller für ihre Substanz das höchste β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnis.

...

Um die Darstellung zu vereinheitlichen, wurde das β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnis des jeweils untersuchten β_1 -selektiven Rezeptorenblockers durch das β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnis der Referenzsubstanz Propranolol dividiert. In einer nicht von einer Herstellerfirma durchgeführten Untersuchungsserie lagen die Selektivitätsindices von vier β_1 -selektiven Rezeptorenblockern nicht so hoch und waren kaum unterschiedlich (Harms).

In zwei Arbeiten, die neuere β_1 -selektive Rezeptorenblocker betreffen, sind auch Daten enthalten (aber nicht weiter ausgewertet), nach denen die Zielsubstanz nicht die am höchsten selektive ist (Schliep und Harting, Boudot, siehe Tabelle 1).

Der Selektivitätsindex hängt auch davon ab, ob als Stimulator Isoprenalin verwendet wird oder zur β_1 -Stimulation Noradrenalin und zur β_2 -Stimulation Fenoterol appliziert wird. Je selektiver die Stimulatoren, desto höher der Selektivitätsindex (46).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die ermittelten Selektivitätsindices abhängig sind von

1. der untersuchten Spezies (z.B. Meerschweinchen, Ratte, Hund, Katze, Kaninchen),

...

2. der Vorbehandlung (z.B. narkotisiert, vagotomiert, sympathektomiert, reserpinisiert, mit Histamin vorbehandelt, etc.),
3. der Untersuchung in vitro oder in vivo,
4. dem untersuchten Organ bzw. der Funktion (z.B. Herzfrequenz, Kontraktilität, Lipolyse für β_1 -, Trachealrelaxation, diastolischer Blutdruck, peripherer Widerstand, trachealer Seitendruck für β_2 -),
5. dem verwendeten Agonisten (Isoprenalin, Noradrenalin, Fenoterol, unspezifische Stimulatoren),
6. dem gewählten Isoprenalin-Dosis-Verhältnis (2 oder 10),
7. der Berücksichtigung weiterer Zusatzeigenschaften des β -Rezeptorenblockers, z.B. symphatomimetische Eigenwirkung,
8. der Auswahl der Daten für das Manuskript,
9. der Auswahl der Manuskripte für Publikationen oder Einladungen zu Symposien.

...

No.	1	2	3a	4a	5	6	7	3b	4b
Acebutolol	60+			5			19		
Atenolol		457+	19	8		24	25	76	13
Betaxalol			75+	32		30		129+	11
Bisopropol				735+					9+
Metopropol			11	8	15+	5	14	20	17
MSD 85648-13-1						4354+			
Practolol	12	170+	15	79	80	21	25	166	
Propranolol	1	1	1	1	1	1	1	1	1

T a b e l l e 1:

β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnisse von β_1 -selektiven Rezeptorenblockern dividiert durch das β_1/β_2 -Wirkstärkenverhältnis von Propranolol. Zahlen ermittelt aus pA_2 -Werten bzw. Selektivitätsindices in vitro oder aus DR2- und DR10-Werten in vivo.

†: vom Hersteller durchgeführte Untersuchungen

a: gewertete Untersuchungsergebnisse

b: aus vorgelegten Daten, die nicht weiter gewertet wurden
Literaturstellen der Nummern 1 - 7: 8, 7, 14, 50, 1, 6, 26

Zur Tabelle 1:

Anschriften der Autoren: 1. May & Baker Ltd.

2. ICI, Pharmaceutical Division

3. L.E.R.S. - SYNTHELABO

4. E. Merck

5. AB Hässle

6. Merck-Sharp & Dohme Research
Laboratories

7. University of Amsterdam

Modell für β_1 - und β_2 -Wirkungen:

1. Narkotisierte Katze, Isoprenalindosisverhältnis 10 ($-\log$
DR=1), Herzfrequenz für β_1 und diastolischer Blutdruck
für β_2 -Wirkung.

2. Meerschweinchen, in vitro, pA_2 -Werte für Chronotropie
(Vorhof; β_1) und Relaxation (Trachea; β_2).

3a. für β_1 : Isolierte Rattenvorhöfe, pA_2 -Werte für Chrono-
tropie, für β_2 : Trachealstreifen von Meerschweinchen,
vorbehandelt mit Carbachol, pA_2 -Werte für Relaxation,
Isoprenalinantagonismus.

3b. Inotropie statt Chronotropie für β_1 , sonst wie 3a.

...

- 4a. Narkotisierte, vagotomierte Hunde, Isoprenalindosisverhältnis 2 (DR2), Herzfrequenz für β_1 und diastolischer Blutdruck für β_2 -Wirkung.
- 4b. Narkotisierte Meerschweinchen, vorbehandelt mit Histamin, für β_1 : Dosis, mit der die Herzfrequenz unter 225 Schläge/min. gesenkt wird; für β_2 : Dosis, mit der der Tracheaseitendruck auf 35 mmHg erhöht wird.
5. Anästhesierte, sympathektomierte, vagotomierte Katzen, 80 % der maximalen Isoprenalinwirkung, DR2; Herzfrequenz für β_1 - und Gefäßwiderstand (konstant perfundierte hintere Extremität) für β_2 -Wirkung.
6. Meerschweinchen, in vitro, pA_2 -Werte Isoprenalinantagonismus; für β_1 : Chronotropie Vorhof; für β_2 : Relaxation der mit PGA_{2a} vorbehandelten Trachea.
7. Meerschweinchen, isolierte Vorhöfe und Trachea, pA_2 -Werte Isoprenalinantagonismus.

...

b) Rezeptoraffinität

Die These, daß eine Substanz β_1 - und β_2 -Rezeptoren besetzt, wurde von G. Engel mit Untersuchungen der Rezeptoraffinität nachgewiesen (20). Er führte Rezeptorbindungsstudien am Lungengewebe von Mensch und Meerschweinchen durch. Dabei zeigte er, daß β_1 -selektive β -Blocker 125 J markiertes Cyanopindolol (JCYP) von β_1 -Rezeptoren verdrängen. Man kann also β_1 -Selektivität aufgrund der Verdrängung von JCYP (Engel et al. 1980) vom β_1 -Rezeptor annehmen. Anhand fünf β_1 -selektiver β -Blocker wurde in dieser Arbeit untersucht, wie groß der Anteil der β_1 - und β_2 -Rezeptoren im Lungengewebe von Mensch und Meerschweinchen ist. Engel kam auf eine prozentual ähnliche und konstante Aufteilung in β_1 - und β_2 -Rezeptoren beim Menschen ($\beta_1/\beta_2 = 30/70 \%$) und beim Meerschweinchen ($\beta_1/\beta_2 = 22/78 \%$).

Als Maß für die β_1 -Selektivität nimmt Engel die Verhältnisse der Dissoziationskonstanten (Mittelwerte aus mehreren Untersuchungen) für β_1 - und β_2 -Rezeptoren, bei denen die Hälfte von JCYP vom jeweiligen Rezeptor durch den zu testenden β -Blocker verdrängt wird.

...

3. Untersuchungen zur β_1 -Selektivität beim Menschen

a) Auswahl der Patienten

Lungengesunde

Die Auswirkungen von β -Blockern auf die Lungenfunktion wurden schon in zahlreichen Studien bei lungenkranken Patienten (Asthmatiker und Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung) und auch bei lungengesunden Probanden untersucht. An 30 Gesunden überprüften Marcelle et al. (37) die Änderung der Lungenfunktionswerte nach dreiminütiger Gabe von einprozentigem Propranolol als Aerosol gegenüber ebenso langer Inhalation isotoner Kochsalzlösung. Der Anstieg des Atemwegswiderstandes betrug durch Propranolol 16 %, durch die isotone Kochsalzlösung 18,7 % und war demzufolge nicht auf den β -Blocker zurückzuführen.

An sechs gesunden Probanden untersuchten Singh, u.a. (53) die Wirkung von oral gegebenen 80 mg Propranolol, 100 mg Metoprolol, 250 mg Practolol und 100 mg Tolamolol auf den Atemwegswiderstand, jeweils im Vergleich mit den Resistance-Werten ohne β -Blocker (d.h. vor der Einnahme). Die Ergebnisse zeigten bei keinem der angegebenen β -Blocker einen nennenswerten Anstieg der Resistance.

In einer Studie von Areskog u.a. (3), in der er die Lungenfunktion bei 9 Lungengesunden nach Gabe von Sotalol 10 mg i.v. (nichtselektiver β -Blocker) untersuchte, ergaben die Werte vor und nach Medikation keine Verschlechterung der Lungenfunktion (Rt blieb bei 2,5 cmH₂O/l/sec).

...

Diese Ergebnisse zeigen, daß bei lungengesunden Personen weder durch nichtselektive noch durch selektive β -Blocker die Lungenfunktion erwähnenswert beeinflusst wird.

Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung

Areskog et al. (3) untersuchte mit gleicher Methodik (s.o.) sieben Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. Im Gegensatz zu den Lungengesunden kam es nach Sotalol zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Resistance um ca. $1/3$ des Ausgangswertes von $5,2 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$. Wettengel und Fabel (61) fanden nach i.v. Gabe von Propranolol, Pindolol und Alprenolol bei Lungengesunden keine Abnahme der FEV, aber bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung nach allen drei nichtselektiven β -Blockern eine signifikante Abnahme der FEV (s. Methodik 4 c).

Asthmatiker

Bei vorsichtiger, niedrig dosierter i.v. Gabe von β_1 -selektiven β -Blockern (im Vergleich mit nichtselektiven β -Blockern) zur Testung der Auswirkungen auf die Lunge stellten MacDonald und Mc Neill (36) an zehn Asthmatikern keine subjektive Verschlechterung und einen nur leichten Anstieg der Resistance fest. In einer Studie von Zaid et al. (65) zeigte sich, daß Propranolol bei Asthmatikern die Lunge empfindlicher gegenüber Metacholin macht (s. 3 e) und deshalb bei Patienten mit Asthma bronchiale die Gabe von β -Blockern kontraindiziert ist.

...

Mit der Gabe von β -Blockern an Patienten mit allergischem Asthma bronchiale geht man das Risiko ein, einen Asthmaanfall zu induzieren (40), laut Wettengel et al. (61) auch mit der Gabe von β -Blockern mit ISA (s. 3 d). Daher sind solche Untersuchungen an Asthmatikern als ethisch umstritten zu betrachten bzw. eigentlich nur im einmaligen Akutversuch unter strenger Kontrolle und nicht als Dauerbehandlung vertretbar. Aus diesen Gründen kann man nur an Patienten mit einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion durch β -Blocker-Dauerbehandlung feststellen und so vergleichend untersuchen, welcher der β_1 -selektiven β -Blocker diese Nebenwirkungen am wenigsten besitzt.

b) Applikationsweise des β -Blockers

Mit der Verabreichung als Aerosol, wie z.B. Langer (30) mit Propranolol untersuchte, erhält man zwar schnelle und deutliche Änderungen der Lungenfunktionswerte im Akutversuch; sie bringt aber keine Information über die Wirkung bei der im klinischen Gebrauch häufigsten Verabreichung als Tabletten.

Selbst mit Practolol, dem ersten β_1 -selektiven β -Blocker mit ISA, konnte nach Inhalation eine bronchospastische Wirkung festgestellt werden (10), während die Resistance nach i.v. Gabe dieser Substanz meist unverändert blieb (36, 42, 11, 61).

...

Häufig werden die β -Blocker-Wirkungen vor und nach einmaliger i.v. Gabe getestet, z.B. in den Studien von Aström und Vallin sowie von Beumer et al. (4, 11). Damit kann man zwar einzelne Dosierungen und verschiedene β -Blocker einfach miteinander vergleichen, bekommt aber dennoch nur Aussagen über die recht seltene einmalige i.v. Applikation. Da die in der Praxis übliche Therapie mit β -Blockern meistens als Dauerbehandlung mit Tabletten durchgeführt wird, sind Untersuchungen nach oraler Applikation über längere Zeit am aussagekräftigsten. So verglich Formgreen (23) die Wirkungen von Practolol gegenüber Metoprolol und Placebo an Asthmatikern in einer randomisierten gekreuzten Studie. Die Patienten bekamen nach 14-tägiger Placeboeinnahme entweder Metoprolol- oder Practololtabletten während der folgenden 17 Tage und nach einer 14-tägigen "Auswaschphase" mit Placebo den jeweils anderen β -Blocker wiederum 17 Tage lang.

Ab einer Dosierung von 400 mg Practolol und 200 mg Metoprolol täglich ergaben die FEV-Werte eine statistisch signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion gegenüber der Placebophase, aber keinen Unterschied zwischen den beiden β -Blockern. An 14 Hypertonikern mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung untersuchte Lawrence et al. (32) die Herzfrequenz im Stehen, den Blutdruck und die Lungenfunktion nach je dreiwöchiger oraler Behandlung mit Atenolol (100 mg/tgl.) oder Metoprolol (200 oder 300 mg/tgl.) oder Placebo und einer je einwöchigen Auswaschphase dazwischen. Zu Beginn der dreiwöchigen Phase überprüfte er nach einmaliger Gabe

...

des jeweiligen β -Blockers oder Placebopräparates die Auswirkungen auf Herz und Lunge und die Reversibilität der Atemwegsobstruktion durch einen β_2 -Stimulator (Salbutamol-Aerosol). Durch die β -Blocker wurde dabei die Herzfrequenz im Stehen und die FEV statistisch signifikant gegenüber Placebo gesenkt; die Atemwegsobstruktion war durch Salbutamolinhalation gleich gut reversibel. Nach Placebo ebenso wie nach Atenolol oder Metoprolol stieg die FEV jeweils um 0,2 l/sec an. Am Ende der je dreiwöchigen Phasen war 12 Stunden nach Absetzen von Atenolol und 24 Stunden nach Absetzen von Metoprolol zwar eine statistisch signifikante Wirkung auf das Herz, aber keine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion feststellbar.

c) Qualität des Meßwertes

Um die Wirkung von β -Blockern auf die Lungenfunktion zu messen, wurde z.B. von Beumer und Hardonk (11) bei 111 Asthmatikern die Einsekundenkapazität (FEV) nach intravenöser Gabe von verschiedenen β -Blockern gemessen. Skinner, Gaddie und Palmer (54) überprüften die FEV, die Vitalkapazität und die Conductance (= reziproker Wert der Resistance). In anderen Studien, z.B. Singh, u.a. (53) wurde auf den Atemwegswiderstand Bezug genommen, um die Veränderungen der Lungenfunktion festzustellen.

Da man bei der Messung der Einsekundenkapazität, des Atemgrenzwertes und der Vitalkapazität mit der Spirometrie von

...

der Mitarbeit des Patienten abhängig ist, sind diese Meßgrößen nicht als objektives Maß geeignet.

Aus Untersuchungen mit dem Ganzkörperplethysmographen von Nolte (44) geht hervor, daß die Resistance ein objektives Maß zur Messung einer bronchialen Obstruktion darstellt. In einem Buch zur klinischen Arzneimittelprüfung am Respirationstrakt von Penovanz (49) wird die Ganzkörperplethysmographie als die empfindlichste Methode zur Messung der Atemwegswiderstände bezeichnet.

d) Auswahl der β -Blocker zum Vergleich

Nachdem bei Practolol von Dunlop und Shanks (19) tierexperimentell β_1 -Selektivität bei der β -blockierenden Wirkung festgestellt wurde, erfolgten zahlreiche Tests im Hinblick auf die Beeinflussung der Lungenfunktion nach Gabe von β_1 -selektiven β -Blockern (Practolol, Atenolol, Metoprolol) im Vergleich mit nichtselektiven β -Blockern (z.B. Propranolol).

Eine der ersten Studien dazu war 1968 die von MacDonald und Mc Neill (36), in der sie zeigten, daß sich 5 mg Propranolol auf die Lungenfunktion wesentlich schlechter auswirkten als 15 mg Practolol. Auch bekamen nach Propranolol neun von zehn

...

Asthmatikern einen Bronchospasmus (Verkleinerung des Atemstoßes um 44 %), Practolol hingegen bewirkte keinen Bronchospasmus (Verkleinerung des Atemstoßes bei 9 %). Im Gegensatz zu MacDonald und Mc Neill stellten 1970 Bernecker und Roetscher (10) bei Untersuchungen von Practolol als Aerosol bei Asthmatikern fest, daß Practolol sehr wohl einen Bronchospasmus auslösen könnte. Practolol bewirkte nämlich bei 18 % ihrer 22 Patienten eine deutliche Verminderung des Atemstoßwertes und der Vitalkapazität. Folglich können auch β_1 -selektive β -Blocker negative Auswirkungen auf die Lungenfunktion haben und sollten deshalb nur vorsichtig bei Asthmatikern angewendet werden (s. 3 a).

Nachdem schon bald weitere als β_1 -selektiv bezeichnete Substanzen auf den Markt kamen, wurden diese wiederum mit Propranolol als nichtselektivem β -Blocker verglichen.

Bei 111 Asthmatikern prüften Beumer und Hardonk (11) verschiedene β -Blocker, darunter auch Propranolol und Practolol, im Hinblick auf die Lungenfunktion. Dabei lagen die Mittelwerte der FEV nach Injektion von 2, 5, und 10 mg Propranolol um 430, 390 und 390 ml niedriger als vor der Injektion. Nach 16 mg Practolol-Injektion dagegen nahm die FEV im Mittel um 90 ml zu, und nach 30 mg Practolol-Injektion nur um 60 ml ab. Die Verkleinerung des FEV-Wertes nach 5 mg Propranolol betrug im Mittel 12 % (was im Gegensatz zu MacDonald und Mc Neill steht, die ebenfalls mit 5 mg Propranolol i.v. auf 43 % Verkleinerung des FEV-Wertes kamen). An 12 Asthmatikern verglichen Skinner, Gaddie und Palmer (54) die ...

Auswirkung von Propranolol und Metoprolol auf die Einsekundenkapazität und die Vitalkapazität bei gleicher Wirkung auf das Herz (gleiche Ruheherzfrequenz). Nach intravenöser Gabe von 8 mg Metoprolol oder 5 mg Propranolol oder Placebo stellten sie nach 5, 10, 15, 30 und 45 Minuten die FEV und die Vitalkapazität und Conductance fest. Im Mittel war die FEV, Vitalkapazität und Conductance nach Propranolol stärker vermindert als nach Metoprolol (FEV nach Propranolol 0,44, nach Metoprolol 0,28 durchschnittliche Verminderung. Vitalkapazität nach Propranolol 0,55, nach Metoprolol 0,37 durchschnittliche Verminderung. Conductance nach Propranolol 6,21, nach Metoprolol 1,35 durchschnittliche Verminderung). Singh, u.a. (53) testeten an zwölf Asthmatikern, die keine Herzerkrankung hatten, den Einfluß von äquipotenten oralen Gaben von Metoprolol und Tolamolol gegenüber Propranolol und Practolol in Bezug auf den Atemwegswiderstand, thorakales Gasvolumen und Plasmakonzentration. Nach allen β -Blockern kam es zum Anstieg der Resistance, aber nur nach Propranolol gegenüber Placebo zu einem signifikanten Anstieg.

Eine weitere β_1 -selektive Substanz - Atenolol - wurde auch mit Propranolol verglichen, um den unterschiedlich starken Einfluß auf β_2 -Rezeptoren in der Lunge zu zeigen. Bei diesen Untersuchungen von Aström und Vallin (4) wurde bei Patienten mit Atemwegsobstruktion festgestellt, daß 5 mg Atenolol i.v. im Gegensatz zu 5 mg Propranolol i.v. die Resistance ...

nicht erhöhte und dabei die gleiche β -blockierende Wirkung hatte (vergleichbare Belastungsherzfrequenz). Beim β -Blocker-Symposium 1976 in Nizza wurde von Benson, u.a. (9) ein Vortrag über β_1 -Selektivität gehalten. Bei der Darlegung der hohen β_1 -Selektivität von Atenolol bezogen sie sich auf Untersuchungen an 12 Asthmatikern. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß 100 mg Atenolol oral im Vergleich mit 100 mg Propranolol oral die FEV nur um 6,5 % (Atenolol) gegenüber 26,6 % (Propranolol) senkten, bei gleich starker Reduktion der Herzfrequenz.

Da eine Reizung der β -Rezeptoren der Lunge zu einer Weitstellung der Bronchien führt, wurde angenommen, daß durch β -Rezeptorenblocker, die gleichzeitig auch agonistische Effekte an den β -Rezeptoren bewirken, d.h. durch β -Rezeptorenblocker mit ISA die Bronchokonstriktion weniger stark ausgeprägt sein würde als durch β -Rezeptorenblocker ohne ISA.

In vergleichenden Untersuchungen zwischen Propranolol (ohne ISA) und Alprenolol (mit ISA) und LB 46 (= Pindolol, mit ISA) an Gesunden und Kranken mit chronisch obstruktiver Bronchitis testeten Wettengel und Fabel (61) die Wirkungen auf die Lunge. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis Alprenolol und Pindolol eher angewendet werden können als Propranolol, da sie die Lungenfunktion durch die β -stimulierende Eigenwirkung weniger stark verschlechtern als Propranolol. Damit ...

übereinstimmend fanden Tivenius und Nyberg (57) bei Asthmatikern (11 Patienten) nach intravenöser Gabe von 10 mg Aptin keine Atembeschwerden und keine Verminderung der FEV im Vergleich mit Propranolol, das Dyspnoe, Hustenreiz und eine deutliche Verminderung der FEV bewirkte.

Da aber bei Wettengel und Fabel die Fallzahl zu gering war und bei Asthmatikern zusätzlich der Grad der Sensibilisierung für eine bestimmte Substanz eine Rolle spielt, kann man davon ausgehen, daß auch durch β -Blocker mit ISA ein Bronchospasmus bei Lungenkranken ausgelöst werden kann und bei herzwirksamer Dosierung kein broncholytischer Effekt der ISA von Alprenolol mehr feststellbar ist.

Aus der fehlenden Wirkung auf die Resistance wurde zum Teil unberechtigt eine β_1 -Selektivität der β -Blocker mit ISA abgeleitet (42, 24).

e) Versuchsbedingungen

Zur Messung der Lungenfunktion nach β -Blocker-Gabe kann man die Empfindlichkeit der Lunge durch Verabreichung von Histamin oder Metacholin erhöhen, so daß es auch bei Gesunden durch β -Blocker zur Verschlechterung der Lungenfunktion kommt (65). Bei diesen Untersuchungen kam es aber vor allem bei Asthmatikern durch Metacholin zu einer signifikanten Erhöhung der Empfindlichkeit des Bronchialsystems gegenüber β -Blockern (hier Propranolol).

...

Da β -Blocker zu Bronchospasmen führen können, ist es wichtig, inwieweit eine β -Blocker induzierte Bronchialobstruktion durch β_2 -Stimulatoren rückgängig gemacht werden kann. In zahlreichen Studien wurde deshalb zusätzlich zur Messung der Lungenfunktion auch die Reversibilität der Atemwegsobstruktion durch β_2 -Stimulatoren untersucht.

Ulmer und Lanser (59) testeten an acht Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung die Reversibilität der bronchokonstriktorischen Reaktion durch jeweils 0,4 mg Fenoterol-Inhalation (= β_2 -Stimulator). Dabei verglichen sie zunächst die bronchokonstriktorischen Effekte von 5 mg Pindolol gegenüber 100 mg Propranolol und Placebo; die Erhöhung des Atemwegswiderstandes war nur unter Propranolol signifikant (+ 44 % gegenüber Placebo). Der Atemwegswiderstand wurde durch Fenoterol unter Placebo am meisten aber auch unter Pindolol und Propranolol statistisch signifikant gesenkt. Eine teilweise Reversibilität der Bronchokonstriktion nach β -Blocker-Behandlung konnte auch durch andere Bronchodilatoren wie Orciprenalin (25) oder Isoprenalin (54) erzielt werden.

f) Messung der β_1 -Wirkstärke

Wenn man die verschiedenen β -Blocker im Hinblick auf ihre Wirkungen auf die Lungenfunktion prüft, sollte man dabei auch vergleichbare - d.h. mit gleich starken Wirkungen auf das Herz - Dosierungen verwenden.

...

Zur Feststellung dieser Äquipotenzdosen kann man von tierexperimentellen Ergebnissen oder bei schon aus früheren Studien bekannten β -Blockern von den dort geprüften Dosierungen ausgehen.

In vielen Studien - auch neueren Datums - wird die Ruheherzfrequenz (27) oder diastolischer Blutdruck als Maß für die gleiche β_1 -Wirkung genommen.

Eine Verringerung einer durch Isoprenalin erhöhten Herzfrequenz wurde von Powles (48) in einer Studie über die β_1 -Selektivität von Practolol als Meßmethode für die β -Blocker-Wirkung auf das Herz verwendet.

Die Abnahme der Belastungsherzfrequenz und der Ruheherzfrequenz als Index für die β_1 -Wirkung wurden in einer Untersuchung über ICI 66082 von Marlin et al. (38) gemessen. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß die Belastungsherzfrequenz nach β -Blocker-Gabe bei allen zeitlich folgenden Messungen signifikant abgenommen hatte, die Ruheherzfrequenz nach β -Blocker-Gabe aber erst bei Messung nach zwei, drei und vier Stunden statistisch signifikant verringert war.

Ebenfalls mit ICI 66082 prüften Aström und Vallin (4) die Wirkung dieser Substanz auf die Lunge im Vergleich mit Propranolol. Auch in dieser Studie wurde die β_1 -Wirkung anhand der Belastungsherzfrequenz beurteilt; ebenso bei Nordstrom et al. (45), der Propranolol unter Ruhe- und Belastungsbedingungen gegenüber Placebo im Hinblick auf den Atemwegs-

...

derstand, die Conductance, die Herzfrequenz und den Blutdruck bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung untersuchte.

Eine der therapeutisch erwünschten Wirkungen der β -Blocker besteht darin, daß die Herzfrequenz und der Blutdruck bei Belastung nicht so stark ansteigen und es dadurch nicht so leicht zu einem Angina pectoris Anfall kommt. Aus diesen Gründen und da die Wirkung auf die Ruheherzfrequenz und den Ruheblutdruck nicht immer alleine auf den β -Blocker zurückzuführen ist, d.h. der Ruhepuls von vorne herein niedrig sein kann, sollte man eher die Belastungsherzfrequenz als Maß für die β_1 -Wirkung anwenden.

Man kann mit Hilfe des Fahrradergometers bei einer bestimmten Belastung (Watt/sec.), bei standardisierten und damit leicht reproduzierbaren Versuchsbedingungen objektiv messen, inwieweit es durch verschiedene β -Blocker zu einer Senkung dieser so belastungsinduzierten und damit auch wirklich "sympathikusbedingten" Tachykardie kommt.

g) Weitere Einflüsse auf die β_1 -Selektivität

In einer Untersuchung von Engel über Rezeptorbindung (20) wird gezeigt, daß auch im Lungengewebe β_1 -Rezeptoren vorhanden sind. Welche Wirkungen jedoch über die Lungen- β_1 -Rezeptoren vermittelt werden, ist ungewiß. So weiß man auch nicht, was eine Lungen- β_1 -Rezeptorenblockade durch einen relativ β_1 -selektiven Rezeptorenblocker bewirkt.

...

Es ist also möglich, daß die β_1 -Selektivität eines β_1 -selektiven β -Blockers dadurch begrenzt wird, daß er auch über bronchiale β_1 -Rezeptoren ähnlich wie über bronchiale β_2 -Rezeptoren bronchokonstriktorisch wirkt.

Die β_1 -Selektivität hängt auch davon ab, wieviele β_1 -Rezeptoren und β_2 -Rezeptoren in der Lunge und im Herz überhaupt vorhanden sind, und in welchem Verhältnis sie zueinander stehen. Da die β -Rezeptorenverteilung also nicht nur je nach Gewebe, sondern auch noch je nach Patient unterschiedlich ist, wurde die β_1 -Selektivität schon als Qualität des Patienten und nicht der Substanz bezeichnet (62).

Ein weiterer unsicherer Punkt ist die Wirkung der Metaboliten der β_1 -selektiven β -Blocker: Wirken das erste oder die weiteren Abbauprodukte auch β_1 -selektiv oder nicht selektiv oder überhaupt nicht ?

Sicher kann man jedoch von der Tatsache ausgehen, daß die β_1 -Selektivität bei höheren Dosierungen des β_1 -selektiven β -Blockers abnimmt (58), weil dann eben auch mehr β_2 -Rezeptoren (z.B. auch in der Lunge: Bronchokonstriktion) besetzt werden.

...

4. Bisoprolol, ein neuer β_1 -selektiver β -Blocker

Die bisher am häufigsten verwendeten β_1 -selektiven β -Blocker sind Atenolol (Tenormin) und Metoprolol (Beloc); ihre β_1 -selektive Wirkungsweise wurde in zahlreichen Studien dargelegt (s.o.).

Von der pharmazeutischen Industrie wurde nun eine neue Substanz, Bisoprolol, hergestellt, die nach den Ergebnissen der Tierversuche noch β_1 -selektiver sein soll als Atenolol und Metoprolol.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, ob Bisoprolol auch beim Menschen größere β_1 -Selektivität besitzt als Atenolol und Metoprolol. Da sich eine größere β_1 -Selektivität darin zeigt, daß sich die Lungenfunktion nach Einnahme des β -Blockers weniger stark verschlechtert, wurde die neue Substanz im Hinblick auf die Lungenfunktion an Patienten mit asymptomatischer Atemwegsobstruktion ausgetestet, da nur bei schon etwas verschlechterten Lungenfunktionswerten eine (weitere) β -Blocker-bedingte Änderung feststellbar ist (s.o.).

...

5. Pharmakologische Eigenschaften von Atenolol, Metoprolol und Bisoprolol

a) Chemische Struktur

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, sind sich die β_1 -selektiven β -Blocker, insbesondere Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol, in ihrer Grundstruktur relativ ähnlich. Die Substitution am Benzolring in Parastellung ist allen gemeinsam und damit wahrscheinlich eine Voraussetzung der β_1 -Selektivität.

Der Rest, der am oberen Teil des Benzolrings als Substituent gebunden ist, zeigt keinen Unterschied zwischen Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol. Die in Abbildung 1 mitdargestellte Substanz Metipranol wird rasch desacetyliert, so daß ihre β_1 -Selektivität sehr zweifelhaft ist. Acebutolol wird teilweise zu Diacetolol metabolisiert; Diacetolol ist weniger β_1 -selektiv als Acebutolol (39).

b) Wirkdauer

Nach der Gabe von Bisoprolol (z.B. 10 mg) dauert es etwa 10-12 Stunden, bis die Hälfte der im Plasma vorhandenen Substanz abgebaut ist. Dies stellt die Eliminationshalbwertszeit dar, die allgemein als pharmakologisches Maß für die Wirkdauer einer Substanz angewendet wird.

Die Eliminationshalbwertszeit für Atenolol beträgt 8-12 Stunden, für Metoprolol 3-5 Stunden. Man kann davon ausgehen, daß bei den drei verglichenen Substanzen (Bisoprolol, Atenolol, Metoprolol) 2-4 Stunden nach Tabletteneinnahme annähernd maximale Wirkungen bestehen.

c) Metabolismus

Bisoprolol wird etwa zur Hälfte in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierungsprodukte und die unveränderte Substanz werden über die Niere ausgeschieden.

Atenolol wird zu 90 % der resorbierten Menge als unveränderte Substanz renal ausgeschieden. Eine Dosis von 200 mg Atenolol täglich ergibt keine Kumulation; bei eingeschränkter Nierenfunktion ist jedoch eine Dosisreduktion nötig. Da es kaum (weniger als 10 %) in der Leber metabolisiert wird, ergibt sich hier nicht die Frage nach einer Dosisreduktion bei eingeschränkter Leberfunktion oder die Frage nach einer Wirksamkeit der Metaboliten.

Metoprolol wird nur zu 3-5 % unverändert renal ausgeschieden, über 90 % der Substanz wird metabolisiert. Etwa 85 % der Substanz wird zu drei Hauptmetaboliten abgebaut, von denen laut Borg et al. (13) keiner beim Menschen β -blockierend wirkt. Diese Metaboliten werden durch die Niere relativ rasch ausgeschieden.

...

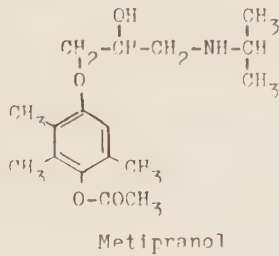
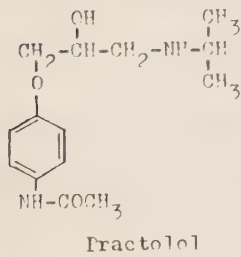
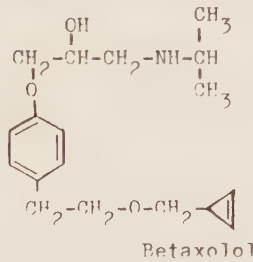
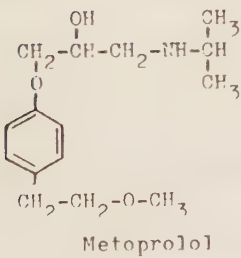
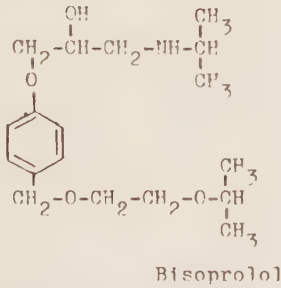
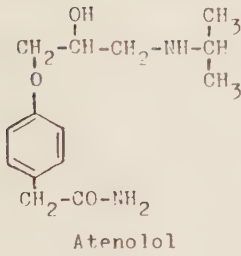
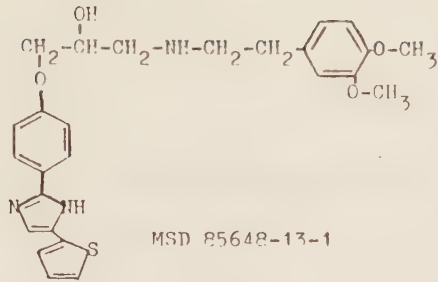
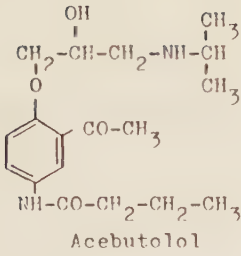


Abb. 1: Chemische Strukturen

II. METHODIK

1. Ein- und Ausschlußkriterien

Für die Studie kamen nur ambulante Patienten in Betracht, die wegen einer Hypertonie oder einer koronaren Herzkrankheit mit einem β_1 -selektiven β -Rezeptorenblocker (Atenolol oder Metoprolol) behandelt wurden und bei denen gleichzeitig eine durch Lungenfunktionsprüfung nachgewiesene obstruktive Atemwegserkrankung bestand. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerer obstruktiver Atemwegserkrankung oder behandelte(r) bzw. behandlungsbedürftiger obstruktiver Ventilationsstörung, außerdem Patienten mit allergischem Asthma bronchiale oder mit vorwiegend restriktiver Ventilationsstörung. Weiter wurden ausgeschlossen Patienten mit essentieller Hypertonie der Stadien III und IV (WHO), solche mit pulmonaler Hypertonie (35), mit dekompensierter Herzinsuffizienz, mit höhergradigem AV- oder SA-Block, mit Herzinfarkt vor weniger als sechs Monaten, mit akuten Infekten, mit erheblich eingeschränkter Leberfunktion (Cholinesterase unter 4000, Bilirubin über 2 mg%) und erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin über 2,6 mg/dl) sowie Patienten mit schwer einstellbarem Diabetes mellitus, mit ernsthaften Erkrankungen von Zentralnervensystem, Lungen oder Magen-Darm-Trakt und mit Arzneimittel- oder Alkoholabusus.

...

2. Patientenbeschreibung

Die Studienteilnehmer, neun Männer und eine Frau, waren zwischen 41 und 72, durchschnittlich 55,8 Jahre alt. Weitere Daten sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen. Daraus ist auch ersichtlich, daß zwei von zehn Patienten mehr als 20 % Übergewicht hatten (15). Bei allen Patienten bestand nach den Patientenakten eine Hypertonie, die im Mittel seit 14,4 Jahren (2-41 Jahre) bekannt war und im Mittel seit sechs Jahren (1 Monat - 18 Jahre) behandelt wurde.

Sechs Patienten sind seit mehr als fünf Jahren in ambulanter Betreuung der Poliklinik; die vier anderen seit ungefähr einem Monat. Beim überwiegenden Teil der Patienten lag eine essentielle Hypertonie vor, bei einem (Nr. 6) eine Nierenarterienstenose mit persistierender Hypertonie nach anatomisch erfolgreicher Katheterdilataion und bei einem (Nr. 7) eine rechtsseitige Schrumpfniere und ein primärer Hyperaldosteronismus. Letzterer Patient hatte eine operative Behandlung abgelehnt. Fünf Patienten hatten die typische Anamnese einer stabilen belastungsabhängigen Angina pectoris (siehe Tabellen), ein weiterer (Nr. 4) hatte bis zum Beginn der Hochdruckbehandlung eine nicht ganz typische, aber wahrscheinliche Angina pectoris. In der letzten Woche vor Behandlungsbeginn mit Bisoprolol hatten von den fünf Angina pectoris-Patienten unter β -Blocker-Therapie einer sieben Angina pectoris-Anfälle, eine einen und drei keinen Angina pectoris-Anfall.

...

Eine von diesen Patienten (Nr. 8) hatte wegen nicht beherrschbarer Angina pectoris und SA-Block einen Schrittmacher implantiert bekommen und konnte daraufhin wieder mit β -Blockern therapiert werden. Einer von den o.a. fünf Patienten (Nr. 3) hatte 1971 einen Vorderwandinfarkt erlitten, der gesichert und gut dokumentiert ist, bei zweien (Nr. 1 und 3) liegt eine koronarangiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit vor und einer hat eine Bypass-Operation hinter sich. Ein weiterer Patient (Nr. 10) erlitt 1981 einen Myokardinfarkt und unterzog sich 1982 einer Bypass-Operation. Sechs der zehn Patienten waren seit mindestens vier Jahren mit β -Blockern behandelt worden. Bei allen lag eine eindeutige Indikation für eine β -Blocker-Therapie vor (Angina pectoris oder Blutdruck systolisch mindestens 190 und Blutdruck diastolisch mindestens 120 vor Therapie, siehe Tabellen).

An vaskulären Komplikationen bestanden bei vier der zehn Patienten eine Claudicatio intermittens mit angiographisch gesicherter obliterierender Angiopathie, bei einem Patienten (Nr. 7) ein Bauchaortenaneurysma (Durchmesser 5,5 cm, Operation verweigert) und bei drei Patienten Stenosen der A. carotis (über 50 %, ein Patient postoperativ, ein Patient Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke). Wegen dieser vaskulären Erkrankungen war nicht bei allen Patienten eine höhergradige Ergometerbelastung möglich oder vertretbar.

...

Fünf der zehn Patienten hatten anamnestisch eine chronische Bronchitis (nach WHO, 60). Vier "leugneten" eine entsprechende Anamnese, mußten aber während der Beobachtung mehrmals husten. Fünf Patienten rauchten noch, fünf nicht mehr (Dauer 10 - 37 Jahre, durchschnittlich 20,7 Jahre, Anzahl 6 - 60, durchschnittlich 25 Zigaretten täglich). Sechs Patienten, die mehr als vier Jahre mit β -Blockern behandelt waren, hatten zeitweise einen nicht selektiven β -Blocker bekommen und diesen ohne erinnerliche oder dokumentierte Symptome einer Atemwegsobstruktion toleriert. Eine Patientin (Nr. 8) bekam unter β -Blockern einen SA-Block, weshalb die Therapie bis nach Schrittmacherimplantation unterbrochen wurde. Sonst wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerkt.

Als Begleittherapie nahmen fünf Patienten Diuretika, zwei Vasodilatoren, drei Langzeitnitrate, einer Nifedipin, drei Acetylsalizylsäure, zwei Dipyridamol, einer Pentoxifyllin, einer Digitoxin, einer Antiarrythmika, einer ein Urikostatikum und nur ein Patient ein Sedativum.

Von drei Diabetikern waren zwei nur diätetisch behandelt, einer stand unter Insulintherapie. Bei zwei Patienten bestand eine behandelte (mit Bezafibrat) Hyperlipoproteinämie Typ II b nach Fredericksen, bei zwei weiteren lagen die Werte über 90. Perzentile (33). Bei zwei Patienten bestand eine medikamentös behandelte Hyperurikämie, bei zwei weiteren eine unbehandelte Hyperurikämie (Männer über 7 mg%, eine Frau über 8 mg%).

...

Keiner der Patienten hatte Gichtanfälle oder Nierensteine nach der Anamnese. Bei vier Patienten lag der Kreatininwert über der oberen Normgrenze (1,3 mg/l), aber unter dem Doppelten der oberen Normgrenze (siehe Ausschlußkriterien unter 1.). Weitere Laborwertabweichungen konnten nicht bemerkt werden, nur bei einem Patient bestand noch eine Polyglobulie und eine Proteinurie; ansonsten sind die Laborwerte den Tabellen 18 und 19 zu entnehmen (Tabelle 18 vor Bisoprololphase, Tabelle 19 nach vier Wochen Bisoprolol).

...

Tabelle 2: Patientendaten

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Übergewicht +)		Höchster Blutdruck bisher	Angina pectoris	Obliterierende Angiopathie		β-Blocker seit Monaten	Nicht selektive β-Blocker früher toleriert
					kg	%			Beine	zerebr.		
1	62	m	173	76,6	2,4	3	220/100	+	+	+	48	+
2	49	m	170	92,0	19,1	21	190/130	-	-	-	217	+
3	72	m	164	71,5	4,2	6	170/110	+	+	+	99	+
4	53	m	160	102,0	36,2	35	195/140	(+)	-	-	1	-
5	61	m	167	76,0	6,6	9	175/ 95	+	+	-	4	-
6	41	m	164	70,0	1,8	3	230/120	-	-	-	72	+
7	56	m	175	93,5	16,6	18	200/140	-	-	-	156	+
8	51	w	152	61,5	2,7	4	165/ 90	+	+	+	60	+
9	52	m	178	99,0	19,4	19	160/100	-	-	-	20	-
10	61	m	166	69,5	0,8	1	230/130	+	-	-	17	-
	55,8		167 (169 m)	81,2 (83,3 m)		12	193,5/ 115,5				69	

+) im Vergleich m. Geigy Tab. Durchschnittsgewicht (15).

Tabelle 3: Patientencharakteristika

SD = Standardabweichung, n = Anzahl an Patienten

	Mittelwert	Bereich	SD	n
Alter (Jahre)	56	41-52		
Alter > 60 Jahre				4
Geschlecht				
männlich				9
weiblich				1
Körpergröße (cm)	167	160-178		
Körpergewicht (kg)	81	61-102		
Übergewicht				4
Raucher				4
Ex-Raucher (> 3 Monate)				6
Jahre Raucher (für alle)	21,7	7 - 37	9,9	
Zigaretten tgl. zuletzt	29,2	7 - 60	19,3	
Hypertonie				10
davon: primär				8
Nierenarterienstenose,				1
Katheterdilatation				
primärer Hyperaldosteronismus,				1
Op. verweigert				
Höchster Blutdruckwert	194/116	160-230/ 90-140		
Hochdruckdauer (Jahre)	14,4	2- 41		
Hochdrucktherapie (Jahre)	6,1	0,1-18		
Koronare Herzkrankheit				6
davon: typische Angina pectoris				5
wahrsch. Angina pectoris				1
Z.n. Herzinfarkt				2
Z.n. aortocoronarem Bypass				2
Herzschrittmachertherapie				1
Stenosierende Arteriopathie				
- der Beinarterien				4
- der extracraniellen Hirnarterien				3
Dissez. Aortenaneurysma, Op. verweigert				1
Diabetes mellitus				2

...

3. Versuchsablauf

a) Patientenauswahl

Es kamen ambulante Patienten unter β -Blocker-Therapie (Atenolol oder Metoprolol) mit Hinweisen auf eine obstruktive Atemwegserkrankung (z.B. chronische Bronchitis) in Betracht. Dabei wurde in erster Linie nach Patienten mit langjähriger Raucheranamnese gefahndet, da die Anamnese einer chronischen Bronchitis erfahrungsgemäß häufig fälschlicherweise negativ ist. Bei acht von zehn Patienten war eine obstruktive Atemwegserkrankung erst im Rahmen der Patientenrekrutierung für diese Studie festgestellt worden. Sofern der Atemwegswiderstand über $3,5 \text{ cm H}_2\text{O} / 1/\text{sec}$ (Normbereich bis $3,5 \text{ cm H}_2\text{O} / 1/\text{sec}$ nach Löllgen) lag, wurden die Indikationen für die β -Blocker-Therapie überprüft und Ursachen für eine Therapiebedürftigkeit der Obstruktion ausgeschlossen (siehe Ausschlußkriterien). Um unter dieser Prämisse zehn Studienteilnehmer zu finden, war ein Zeitaufwand von 15 Monaten erforderlich. Nur ein Patient, dem die Teilnahme an der Studie angeboten wurde, lehnte ab; er verweigerte die schriftliche Einverständniserklärung.

b) Vorbereitungsphase

Bei zwei Patienten (Nr. 5 und 7) mußte der Beginn der Studie um mehrere Monate hinausgeschoben werden: bei einem wegen eines Gefäßverschlusses, der behoben werden konnte, beim anderen wegen der noch notwendigen Korrektur eines Laborwertes.

...

In dieser Phase wurden auch Therapiekorrekturen bei einigen Patienten durchgeführt, so daß während der Studie die weitere Therapie bei allen Patienten unverändert bleiben konnte (siehe Tabelle 4). Zur Eingewöhnung und zum Training fand dann eine Erstuntersuchung statt, bei der die Lungenfunktion geprüft, Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht festgestellt sowie ein Ruhe- und ein Belastungs-EKG geschrieben wurden (siehe Tabellen 5 und 6, Versuchsablauf).

c) Phase 1

In dieser Phase, die sich über zwei Wochen erstreckte, blieb die Therapie konstant. Fünf Patienten (Nr. 1, 5, 6, 7, 9) erhielten Metoprolol, fünf Patienten (Nr. 2, 3, 4, 8, 10) Atenolol (siehe Tabelle 7, Medikation). Die durchgeführten Untersuchungen, einschließlich Blutentnahme und allgemeine körperliche Untersuchung, sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

d) Phase 2

Diese Phase umfaßte vier Wochen unter Therapie mit Bisoprolol (siehe Tabellen 5 und 6). Die entsprechenden Tabletten wurden den Patienten mitgegeben. Nach einer Woche unter Bisoprolol 10 mg/tgl. erfolgte eine Kontrolluntersuchung (siehe Tabelle 5, Tag 21). Bei allen zehn Patienten war es vertretbar, die Dosis auf 20 mg/tgl. zu erhöhen. Nach der zweiten Woche, jetzt unter Bisoprolol 20 mg/tgl. wurden Untersuchungen im wesentlichen wie in Phase 1 am 14. Tag vorgenommen (siehe Tabelle 5, Tag 28).

...

Die weitere Dosierung wurde vor allem aus der Belastungs-herzfrequenz abgeleitet. Wenn die Belastungsherzfrequenz - verglichen mit der in Phase 1 bei gleicher Belastung - um weniger als sechs Schläge pro Minute höher oder niedriger lag, blieb die Dosis gleich (vier Fälle). Fünfmal war die Belastungsherzfrequenz stärker vermindert, deshalb wurde die Bisoprololdosis wieder auf 10 mg/tgl. reduziert. In einem Fall lag die Belastungsherzfrequenz um mehr als sechs Schläge pro Minute höher als in Phase 1, so daß eine Dosiserhöhung auf 40 mg/tgl. angezeigt war. Bei nachträglich genauerer Auswertung wurde jedoch in diesem Fall festgestellt, daß von einer zu niedrigen Belastungsherzfrequenz beim Bezugs-wert (Phase 1) ausgegangen worden war. Da diese tatsächlich höher lag, betrug der Unterschied nicht mehr die für die Dosiserhöhung geforderten sechs Schläge pro Minute. Nachdem der Patient aber schon auf 40 mg/tgl. umgestellt war und sie gut vertragen konnte, wurde die Dosiserhöhung nicht mehr rückgängig gemacht. Die Dosis wurde natürlich nur geändert, sofern die Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfung, Blutdruck, Puls, Angina pectoris-Häufigkeit und der klinische Befund dieses Vorgehen gestatteten.

Auch nach der dritten Woche fand eine ambulante Kontrolluntersuchung statt (siehe Tabelle 5). Die Dosis blieb diesmal unverändert, die entsprechenden Tabletten wurden den Patienten wiederum mitgegeben. Nach vier Wochen, am Tag der Einnahme der letzten Tablette Bisoprolol, wurden die Patienten einer Abschlußuntersuchung einschließlich Blutentnahme unterzogen (siehe Tabelle 5).

...

e) Phase 3

Die fünf Patienten, die in Phase 1 mit Metoprolol behandelt worden waren, erhielten jetzt Atenolol in der gleichen Tagesdosis. Die fünf anderen Patienten, die in Phase 1 mit Atenolol behandelt worden waren, erhielten jetzt Metoprolol in der gleichen Tagesdosis (siehe Tabelle 7). Weitere Kontrolluntersuchungen erfolgten nach einer und zwei Wochen (siehe Tabelle 5).

f) Nachbeobachtung

Fünf Patienten (Nr. 1, 3, 8, 9, 10) bevorzugten bei Ende der Studie oder kurz danach die vor Studienbeginn verordnete Substanz. Ein Patient (Nr. 1) bat dringend wieder mit Bisoprolol behandelt zu werden. Er hat die Studie ein zweites Mal durchlaufen. Bei fünf Patienten (Nr. 1, 2, 4, 6, 9) war ein Auslaßversuch gerechtfertigt (siehe Ergebnisse). Bei drei Patienten wurde die Dosis von Atenolol bzw. Metoprolol gegenüber der Dosis in Phase 3 geändert (siehe Tabelle 7). Zur Feststellung der Reversibilität der Obstruktion wurde bei sechs Patienten (Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 10) mit zwei Hub Salbutamol als Aerosol die Lungenfunktion ausgetestet. Die Auswertung der Messungen ist bei den Ergebnissen unter dem Punkt "Reversibilität der Atemwegsobstruktion" nachzulesen.

...

Tabelle 4: Begleittherapie, Tagesdosis

Zeitangaben beziehen sich auf das Medikament,
nicht immer auf die Tagesdosis.

Pat.-Nr. 1	Bezafibrat,	600 mg,	seit 16.11.81
	Chlortalidon,	100 mg,	seit 19.06.81
	Allopurinol,	200 mg,	seit 07.05.82
	Acetylsalicylsäure,	990 mg,	seit 28.05.79
	Dipyridamol,	225 mg,	seit 28.05.79
	Nifedipin,	30 mg	seit 01.02.77
Pat.-Nr. 2	Dihydralazin,	50 mg,	seit 07.05.74
	Hydrochlorothiazid,	25 mg,	seit 22.08.78
	Amilorid,	2,5mg,	seit 22.08.78
Pat.-Nr. 3	Insulin, Depot,S,	30 E,	seit 1967
	Isosorbiddinitrat,	60 mg,	seit 1978
	Pentoxifyllin,	800 mg,	seit 1979
Pat.-Nr. 4	Digitoxin,	0,1 mg,	seit 16.05.83
Pat.-Nr. 5	Acetylsalicylsäure,	1,5 mg,	seit April '83
	Benzbromaron,	20 mg,	vor April '83
Pat.-Nr. 6	Minoxidil,	30 mg,	seit 30.09.83
	Furosemid,	80 mg,	seit 26.09.83
Pat.-Nr. 7	Furosemid,	80 mg,	seit 10.05.83
	Spironolacton,	50 mg,	seit 04.11.83
Pat.-Nr. 8	Isosorbiddinitrat,	80 mg,	seit 1982
	Bezafibrat,	600 mg,	seit 1982
	Acetylsalicylsäure,	990 mg,	seit 1982
	Dipyridamol,	225 mg,	seit 1982
	Dikaliumchlorazepat,	10 mg,	seit 1982
Pat.-Nr. 9	Hydrochlorothiazid,	50 mg,	seit 1983
	Amilorid,	5 mg,	seit 1983
	Isosorbidmononitrat,	40 mg,	seit 1983
	Bezafibrat,	200 mg,	seit 1983
Pat.-Nr. 10	Prajmaliumbitartrat,	60 mg,	seit 1981
	Molsidomin,	32 mg,	seit 1981

Tabelle 5: Versuchsablauf

Tag-Nr.	Vorbereitungs- phase	P H A S E 1		P H A S E 2				P H A S E 3	
		Atenolol oder Metoprolol		Bisoprolol				Metoprolol oder Atenolol	
		7	14	21	28	35	42	49	56
Lungenfunktion	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck und Herz- frequenz nach 5 Min. Sitzen	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck und Herz- frequenz nach 5 Min. Liegen	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck und Herz- frequenz nach 5 Min. Stehen	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gewicht	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ruhe- und Belastungs- EKG (submaximal)	x		x		x	x	x		x
spontane Beschwerden		x	x	x	x	x	x	x	x
Nitratverbrauch		x	x	x	x	x	x	x	x
Angina pect.-Anfälle		x	x	x	x	x	x	x	x
körperl. Untersuchung			x			x			
Laborwerte			x				x		
Medikamentenrückgabe				x	x	x	x		

Tabelle 6: Versuchsablauf

PHASE:	I			I I			III			
WOCHE:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	(9)
Gruppe A: n = 5	Vor- unter- su- chung	Atenolol a)		Biso- prolol 10 mg b)	Biso- prolol 20 mg b)	Bisoprolol c)			Metoprolol d)	evtl. Aus- laß- versuch etc.
		Metoprolol a)								
Gruppe B: n = 5									Atenolol d)	

Dosierung: a) nach vorher ermittelter klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit, in Woche 1 und 2 konst.

b) fixe Dosis (wenn klinisch vertretbar)

c) Dosis an Wirkung in Woche 1 - 2 (Belastungsherzfrequenz) angepaßt; 10, 20 oder 40 mg tgl.,
in Woche 5 und 6 konst.

d) gleiche Dosis wie in Woche 2; Dosisänderung nach Woche 7 nur, wenn klinisch erforderlich.

...

Tabelle 7: Medikation

Pat.- Nr.	(Tage 1 - 14)	(Tage 15 - 21)		(Tage 22 bis 28)	(Tage 29 bis 42)		(Tage 43 bis 56 oder 56 bis 70)	Nachbeobachtung
	PHASE 1	P H A S E 2					PHASE 3	
		Woche 1 und 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5 und 6	Wo. 7 + 8 (bis 10)		
1	Metoprolol 100 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 10 mg	Atenolol 100 mg	Atenolol 200 mg, ohne β -Blocker, Bisoprolol 10 mg, 20 mg, Atenolol, 200 mg	Weitere Medikationen und letzte Therapie	
5	Metoprolol 200 mg, 100 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 10 mg	Atenolol 100 mg			
6	Metoprolol 200 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 20 mg	Atenolol 200 mg, 100 mg	Atenolol 100 mg, ohne β -Blocker		
7	Metoprolol 300 mg, 200 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 20 mg	Atenolol 200 mg	Atenolol 200 mg		
9	Metoprolol 100 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 10 mg	Atenolol 100 mg	Metoprolol 100 mg ohne β -Blocker		
2	Atenolol 200 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 40 mg	Metoprolol 200 mg	Metoprolol 100 mg ohne β -Blocker		
3	Atenolol 100 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 20 mg	Metoprolol 100 mg	Atenolol 200 mg		
4	Atenolol 100 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 20 mg	Metoprolol 100 mg	ohne β -Blocker		
8	Atenolol 50 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 10 mg	Metoprolol 200 mg	Atenolol 100 mg		
10	Atenolol 50 mg	Bisoprolol 10 mg	Bisoprolol 20 mg	Bisoprolol 10 mg	Metoprolol 50 mg, 100 mg	Bisoprolol 5 mg, Atenolol 50 mg		

...

4. Meßgrößen

(siehe auch Tabelle 5: Versuchsablauf)

a) Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei jeder Patientenvorstellung wurde eine auf die vergangene Woche bezogene Anamnese erhoben, wobei insbesondere nach dem Nitratverbrauch, nach der Häufigkeit der Angina pectoris-Anfälle und nach sonstigen Beschwerden gefragt wurde. Darauf folgte die körperliche Untersuchung mit Überprüfung des Körpergewichts, Auskultation der Lunge und Feststellung von Beinödemen.

b) Blutdruck- und Pulsmessungen

Ebenfalls bei jedem Termin wurde bei jedem Patienten zweimal der Blutdruck (systolisch und diastolisch nach Riva-Rocci) und die dazugehörige Pulsfrequenz nach fünf Minuten Liegen und ebenso nach fünf Minuten Sitzen gemessen.

(Die Untersuchungen unter a) und b) wurden immer durch die gleiche Untersucherin im gleichen Raum mit dem gleichen Gerät und zur gleichen Tageszeit durchgeführt).

c) Lungenfunktion

Immer im Anschluß an die Blutdruck- und Pulsmessungen wurde die Lungenfunktion anhand der Messung des Atemwegswiderstandes (= Resistance, Rt) überprüft; dann wurden spirometrisch

...

die Vitalkapazität, der Atemgrenzwert und die Einsekundenkapazität bestimmt. Der Atemwegswiderstand ist nach Löllgen (34) definiert als Quotient aus Alveolardruck und zugehöriger Atemstromstärke,

$$R_t = \frac{PA}{V} \left(\frac{\text{cm H}_2\text{O}}{\text{l/sec}} \right) (1).$$

Er wird (hauptsächlich) bestimmt vom Widerstand in den größeren und mittleren Bronchien, von der Art der Strömung (laminar oder turbulent), vom intrathorakalen Volumen, von der Viskosität und Dichte der Atemgase und von der Atemstromstärke. Bei der Messung des Atemwegswiderstandes geht man davon aus, daß eine lineare und proportionale Beziehung zwischen Druck und Strömung besteht. Bei der Ganzkörperplethysmographie wird die Differenz zwischen Mund- und Alveolardruck (= PA) bei geöffneter Glottis als Null angenommen. Die Atemstromstärke (V) wird pneumotachographisch nach Fleisch (22) bestimmt. Die Messung der Alveolardruckänderungen (im einzelnen) wurde 1968 von Weitowitz und Buchheim (64) beschrieben, die ebenfalls mit dem Ganzkörperplethysmographen Siregnost SD 91 mit FT-Kompensationsrechner gearbeitet haben. Das Gerät (Abb. 2, Bild 1) besteht aus einer geschlossenen druckstabilen Kammer. Der Proband atmet darin über den Pneumotachographen und mit verschlossener Nase (Nassensklammer) Luft aus der Kammer. Die erforderliche Meßanordnung - auch bezüglich der Druckabnahmestellen - wird aus Bild 2 in Abb. 2 ersichtlich.

...

Physikalische Grundlage der Ganzkörperplethysmographie ist das aus der allgemeinen Gasgleichung abgeleitete Boyle-Mariottesche Gesetz: $p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2$ (p = Druck, V = Volumen). Während der Inspiration findet infolge Thoraxdehnung im Alveolarraum zunächst ein Druckabfall, in der umgebenden Kammer ein Druckanstieg als Ursache der Atemvolumenverschiebung statt. Expiratorisch geht umgekehrt mit der Alveolardruckerhöhung eine Abnahme des Kammerdruckes einher. Die meßbare Kammerdruckschwankung ist zur Alveolardruckänderung zu jedem Zeitpunkt des Atemzyklus praktisch umgekehrt proportional. Damit wird der Alveolardruck, der für die Berechnung des Atemwegswiderstandes benötigt wird, indirekt zugänglich.

Alveolardruckschwankungen führen also zu Kammerdruckschwankungen, die gegen die gleichzeitig pneumotachographisch registrierte Atemstromstärke (V) aufgezeichnet werden. Daraus ergibt sich das Kammerdruck-Strömungsdiagramm (Abb. 2, Bild 3, oben). Die bei der Inspiration infolge der Erwärmung und Befeuchtung der eingeatmeten Luft entstehende Volumenzunahme im Thorax stellt eine Störgröße dar, die durch den FT-Kompensationsrechner ausgeschaltet wird. Die Alveolardruck-Kammerdruck-Proportion ergibt sich bei Verschuß des luftzuführenden Rohres zwischen Patienten und Atemeinheit dann, wenn gegen den Widerstand des Verschlusses mehrmals mit standardisierter niedriger Frequenz ein- und auszuatmen versucht wird. Registriert wird als Verschußdruck-Kurve auf der Ordinate eines X-Y-Schreibers der Alveolar- und auf der Abszisse der Kammerdruck.

...

Bei Betätigung des Verschlusses einmal am Ende des Expiriums, dann am Ende des Inspiriums lassen sich sog. endexpirische bzw. endinspiratorische Verschußdruck-Kurven gewinnen (Abb. 2, Bild 3 unten). Ihr mittlerer Winkel (α), d.h. die mittlere Verschußdruck-Kurve, stellt das für die Berechnung des Atemwegswiderstandes geeignete Alveolardruck-Kammerdruck-Verhältnis dar.

Die Neigung des Kammerdruck-Strömungs-Diagrammes zur X-Achse ergibt den Winkel β . Diese Beziehung läßt sich bei Registrierung des Atemstromes (V) auf der Ordinate und des Kammerdrucks ΔV_K bzw. Δp_K auf der Abszisse eines X-Y-Schreibers bei niederfrequenter standardisierter Atmung des Probanden gewinnen (Abb. 2, Bild 3 oben).

Die Neigung des Druck-Strömungs-Diagrammes (β), bezogen auf den Winkel der mittleren Verschußdruck-Kurve (α), repräsentiert einen Zahlenwert des menschlichen Atemwegswiderstandes. Diesen Wert erhält man, wenn man den β - und den α -Winkelwert auf ein Erfahrungswerte-Diagramm aufträgt und den sich daraus ergebenden Wert auf der Resistance-Skala abliest (21).

Das Diagramm wurde nach der Formel

$$R_t = k_1 \times \cot \beta \times \tan \alpha - R_0 \left(\frac{\text{cm H}_2\text{O}}{1/\text{sec}} \right) \text{ erstellt.}$$

In k_1 (= 25) sind die Eichmaßstäbe für die Atemstromstärke und die Kammerdruckänderung berücksichtigt, und R_0 (= 0,3) ist der Eigenwiderstand des Pneumotachographen.

...

Bei der Spirometrie im Sitzen mit dem Pulmonet III (Firma Gould/Godart) atmet der Patient - mit verschlossener Nase und über ein Mundstück mit dem Gerät verbunden - Spirometerluft, die durch ein Gasfüllsystem immer bei 20 % Sauerstoffanteil ($\pm 1\%$ O₂) gehalten wird. Dabei sollte er die möglichst genauen und eindringlichen Anweisungen der untersuchenden Person so gut er kann befolgen. Das bedeutet, eine intensive Mitarbeit des Patienten ist erforderlich, um z.B. die maximale Ein- oder Ausatmung zur Bestimmung der Vitalkapazität zu erreichen.

Zur Bestimmung von Vitalkapazität, Einsekundenkapazität und Atemgrenzwert wird ein Spirogramm (siehe Abb. 3) angefertigt. Die Vitalkapazität (VC) ist nach Löllgen (34) definiert als dasjenige Lungenvolumen, das nach langsamer maximaler Ausatmung maximal eingeatmet werden kann.

Zur zuverlässigen Auswertung wurden vier Messungen - zwei beginnend mit Inspiration und zwei beginnend mit Expiration - durchgeführt und davon die beste genommen.

Zur Angabe der Vitalkapazität in Prozenten der Normalwerte wurden die Referenzwerte nach Baldwin, Cournand and Richards (5) zugrundegelegt, die sich unter Einbeziehung von Geschlecht, Alter und Körperoberfläche ergeben.

Die Einsekundenkapazität ist nach Löllgen (34) definiert als das Volumen, welches nach einer maximalen Inspiration innerhalb einer Sekunde bei maximaler Expiration ausgeatmet wer-

...

den kann. Es wird auch als forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (= FEV₁) bezeichnet. Die Einsekundenkapazität wird als Absolutwert oder in Prozent der Vitalkapazität angegeben.

Der Atemgrenzwert (AGW) gibt nach Thomae (56) die maximale mögliche Willkürhyperventilation in Litern pro Minute an. Dazu wird der Patient angewiesen, für kurze Zeit intensiver, d.h. möglichst schnell und dabei auch möglichst tief zu atmen. Durch Extrapolation von Volumen und Frequenz auf eine Minute erhält man den Atemgrenzwert.

Außerdem wurden von jedem Patienten einmal die Blutgase mit dem Blutgas-Analysator "Corning 175" von IMA-Analysengeräte festgestellt.

d) Reversibilitätsprüfung

An Untersuchungstagen, an denen anschließend kein EKG oder Belastungs-EKG geschrieben werden sollte, wurde in einigen Fällen (siehe Ergebnisse, Austestung Tabelle 16) getestet, ob der Atemwegswiderstand reversibel war. Dazu wurde nach der Gabe von zwei Hub Salbutamol-Aerosol die Resistance nach 10 Minuten und nach 20 Minuten bestimmt. Dazwischen, also nach 15 Minuten, wurde auch dabei je zweimal der Blutdruck und der Puls gemessen.

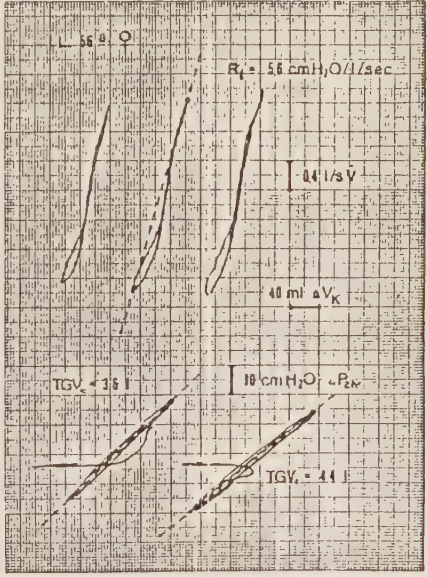
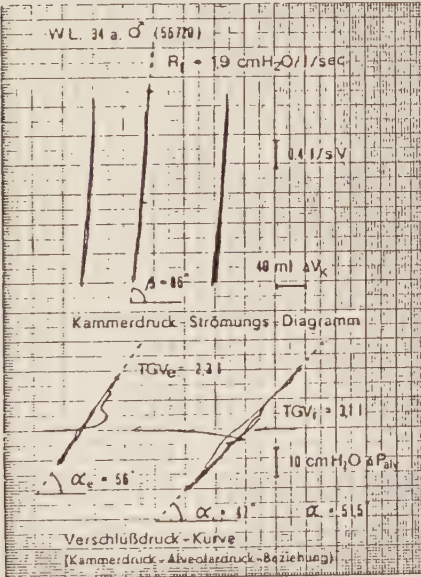
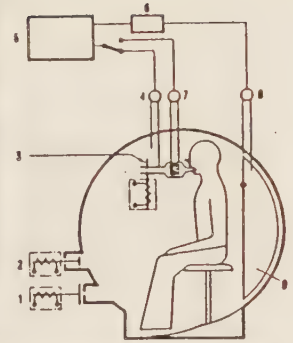
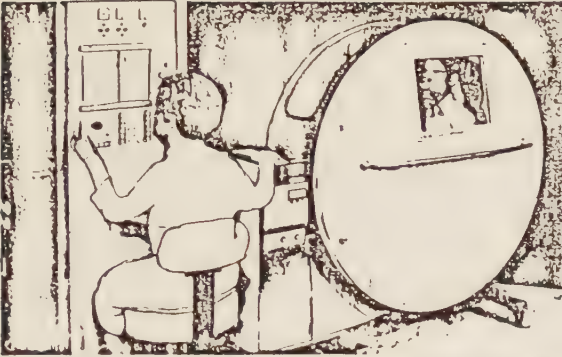


Bild 1
Ganzkörperplethysmograph Sinusquest FD 91

Bild 2
Schema des Ganzkörperplethysmographens

- 1 Ventil
- 2 Einströmleitung
- 3 Ventiltrieb
- 4 Strömungswiderstand
- 5 PT-Kompensationsventiltrieb
- 6 Atemstromungsprobe
- 7 Atemdrucklinearprobe
- 8 Druckvergleichsprobe

Bild 3 Kammerdruck-Stromungs-Diagramme zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes, sowie endexpiratorische und endinspiratorische Verschlussdruck-Kurve zur Berechnung des thorakalen Gasvolumens eines 34-jährigen lungengesunden Mannes. Eingezeichnet sind die Winkel des Druck-Stromungs-Diagramms $\beta = 86^\circ$, der endexpiratorischen $\alpha_e = 56^\circ$ und endinspiratorischen $\alpha_i = 47^\circ$, sowie der (gedachten) mittleren Verschlussdruck-Kurve $\alpha = 51.5^\circ$. Daneben befinden sich die Eichmaßstäbe für den Atemstrom ($\dot{V}$), die Kammer-volumendifferenz (ΔV_K) und Alveolardruck-differenz (ΔP_{alv}).

Bild 4 Kammerdruck-Stromungs-Diagramme und Verschlussdruck-Kurven bei mäßiger Bronchuslobstruktion (Abkürzungen: R_i = Strömungswiderstand über den gesamten Druckbereich eines Atemzuges; TGV_e = endexpiratorisches thorakales Gasvolumen, TGV_i = endinspiratorisches thorakales Gasvolumen, $\dot{V}$, ΔV_K , ΔP_{alv} : vgl. Legende zu Bild 3).

Abb. 2: Ganzkörperplethysmographie

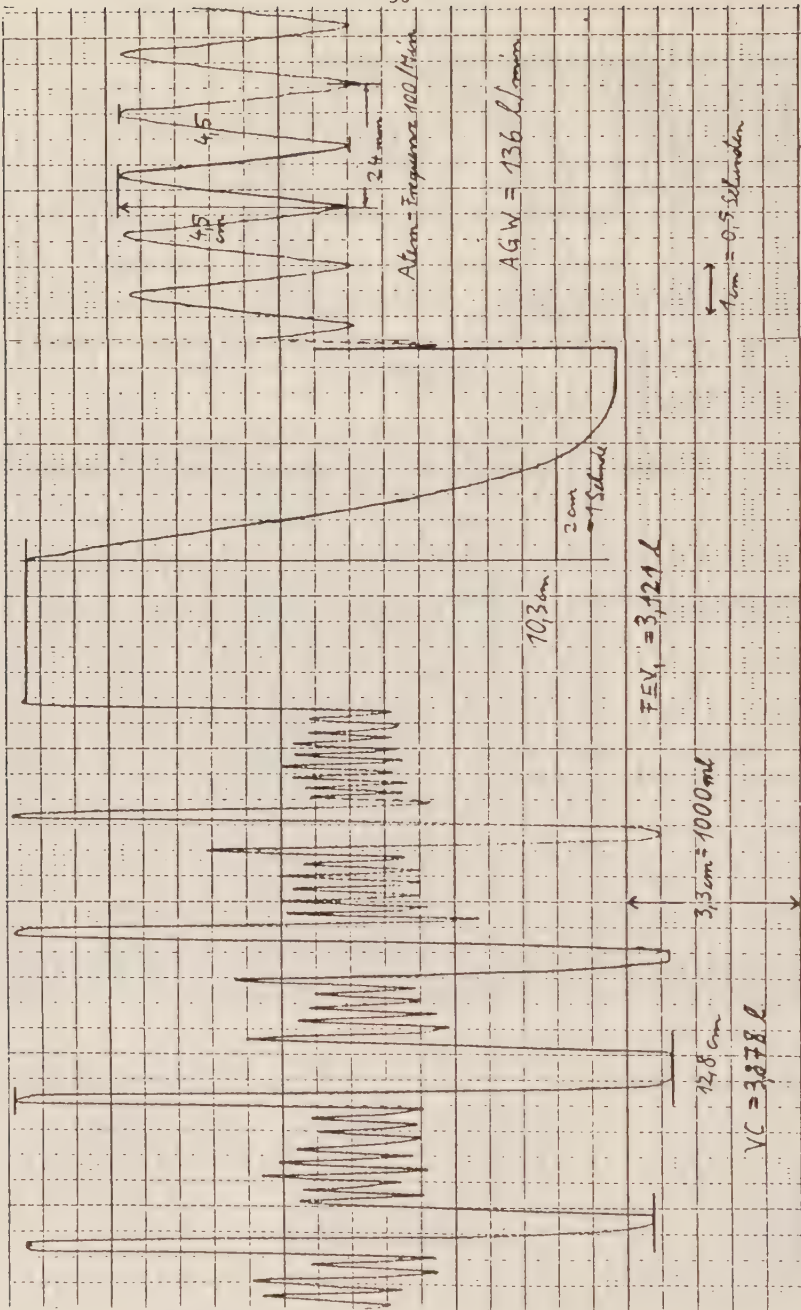


Abb. 3: Spirogramm

Abb. 3: Spirogramm:

VC = Vitalkapazität. 12,8 cm = größter Schreiberausschlag bei Messung der Vitalkapazität. Da 3,3 cm Ausschlag = 1000 ml Atemvolumen, ergeben 12,8 cm geteilt durch 3,3 cm = 3,878 l Vitalkapazität.

FEV = Einsekundenkapazität, gemessen bei erhöhter Papiergeschwindigkeit. 10,3 cm in einer Sekunde ergibt 10,3 geteilt durch 3,3 cm = 3,121 l FEV₁.

AGW = Atemgrenzwert. Aus der Strecke für zwei Atemzüge = 24 mm wird die Atemfrequenz errechnet: 1200 mm/1 Minute (erhöhte Papiergeschwindigkeit) geteilt durch 24 mm/2 Atemzüge ergibt 100 Atemzüge pro Minute. AGW ergibt sich aus Atemzugvolumen mal Atemfrequenz, also

$$\frac{4,5 + 4,4 \text{ cm}}{3,3 \text{ cm/l}} : 2 \text{ (Atemzüge)} \times \frac{100}{\text{Minuten}} = 136 \text{ l/Min.}$$

...

e) Ruhe- und Belastungs-EKG

Abhängig vom Versuchsplan (siehe Versuchsablauf) wurde nach der Lungenfunktionsprüfung ein Ruhe-EKG und/oder ein Belastungs-EKG geschrieben. Dabei wurden Belastungsstufe und Belastungsdauer so niedrig gewählt, daß die Belastung bei den in den nächsten Wochen folgenden Messungen unter anderer Therapie immer erreicht werden konnte. Zwei Minuten vor der Belastung, während der Belastung und bis fünf Minuten nach der Belastung wurde das EKG fortlaufend registriert. Während der anschließenden fünf Minuten wurde das EKG nur einmal pro Minute kurz für ca. 15 Sekunden registriert. Vor der Belastung wurde der Blutdruck gemessen, bis die Werte stabil blieben, während der Belastung und bis zehn Minuten danach im Abstand von je einer Minute.

f) Laborwerte

Am letzten Tag vor Beginn der vierwöchigen Behandlungsphase mit Bisoprolol und am letzten Tag dieser Phase wurden Blutuntersuchungen durchgeführt (siehe Tabellen 18 und 19).

...

III. ERGEBNISSE

1. Auswirkung methodischer Faktoren auf die Ergebnisse

Der Beginn der Bisoprololbehandlungsphase erstreckte sich über 15 Monate, so daß jahreszeitliche und klimaabhängige Änderungen der Lungenfunktion, des Blutdrucks und der Angina pectoris im Mittel weitgehend ausgeschlossen sein dürften. Die Untersuchungen waren so geplant, daß sie durch Urlaub von Patient oder Untersucher nicht unterbrochen wurden. Keiner der Patienten hatte während der achtwöchigen Untersuchungen wechselnden Schichtdienst, wurde stationär behandelt oder hatte wechselnden beruflichen Arbeitsstatus.

Um die Faktoren "Zeit" und "Gewöhnung an die Untersuchungsbedingungen" beurteilen zu können, wurden die Meßwerte der ersten Behandlungsperiode mit denen der dritten Behandlungsperiode verglichen. In diesen beiden Behandlungsperioden erhielt jeweils die Hälfte der Patienten Atenolol und Metoprolol. Wie Tabelle 8 zeigt, waren die Mittelwerte am Ende der ersten und der dritten Behandlungsphase etwa gleich und für keinen Meßwert statistisch signifikant unterschiedlich. Es ergab sich also, wie erhofft, keine gerichtete Änderung mit der Zeit. Auch ein Überlappungseffekt der jeweils vorhergehenden Behandlung war nicht erkennbar.

...

Demnach bestehen keine Bedenken, die Behandlungsperiode mit Atenolol zusammenzufassen, die dann aus fünf Patienten der Gruppe A in Phase I und aus fünf Patienten der Gruppe B in Phase III besteht, und ebenso die Behandlungsperiode mit Metoprolol zusammenzufassen, die dann aus fünf Patienten der Gruppe A in Phase III und fünf Patienten der Gruppe B in Phase I besteht (siehe auch Tabellen 9 und 12).

...

Tabelle 8

P H A S E	I	III
Woche	2.	8.
Körpergewicht (kg)	81	81
Puls, sitzend	65	68
Blutdruck systolisch (mm HG) sitzend	138	137
Blutdruck diastolisch (mm HG) sitzend	86	87
Resistance (cmH ₂ O/l/sec)	5,9	6,2
Atemgrenzwert (l/min)	80	81
Vitalkapazität (l)	3,1	3,0
Höchste Belastungsherzfrequenz	85	86
Höchster systolischer Blutdruck (mm HG) bei der Belastung	173	167
Höchster diastolischer Blutdruck (mm HG) bei der Belastung	92	93

Meßwerte am Ende der Behandlungsphasen I und III:

Kein statistisch signifikanter Unterschied für alle zehn Meßwerte.

...

2. Vergleich von Bisoprolol mit Atenolol und Metoprolol nach Protokoll

a) Dosierungen

Am Ende der jeweiligen Behandlungsphasen betrug die Tagesdosis von Atenolol im Mittel 110 (50-200) mg, von Metoprolol 140 (100-200) mg und von Bisoprolol 17 (10-40) mg (vgl. folgende Tabelle):

Tabelle 9

Tagesdosis der Betablocker (mg) in den einzelnen Wochen									
	Pat.- Nr.	Atenolol Woche		Bisoprolol Woche				Metoprolol Woche	
		1	2	1	2	3	4	1	2
Gruppe A	2	200	200	10	20	40	40	200	200
	3	100	100	10	20	20	20	100	100
	4	100	100	10	20	20	20	100	100
	8	50	50	10	20	10	10	200	200
	10	50	50	10	20	10	10	50	100
Gruppe B	1	100	100	10	20	10	10	100	100
	5	100	100	10	20	10	10	200	100
	6	200	100	10	20	20	20	200	200
	7	200	200	10	20	20	20	300	200
	9	100	100	10	20	10	10	100	100
$\frac{n}{x}$		10	10	10	10	10	10	10	10
		120	110	10	20	17	17	155	140

...

b) β_2 -blockierende Wirkung

Unter Behandlung mit Bisoprolol (im Mittel 17 mg täglich) lag der Atemwegswiderstand geringfügig niedriger (5,65) als unter Atenolol (5,93) und Metoprolol (5,95; siehe Tabelle 10). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, so daß damit eine höhere β_1 -Selektivität von Bisoprolol nicht bewiesen ist.

Tabelle 10: Atemwegswiderstand

Pat.- Nr.	Atenolol Woche			Bisoprolol Woche			Metoprolol Woche			A-B	M-B
	1	2	m	3	4	m	1	2	m		
2	8,3	8,9	8,6	8,9	9,5	9,2	7,4	9,1	8,25	-0,6	-0,95
3	5,4	4,9	5,15	5,1	5,4	5,25	4,8	4,6	4,7	-0,1	-0,55
4	3,4	4,0	3,7	4,7	3,8	4,25	3,8	4,8	4,3	-0,55	+0,05
8	6,5	7,3	6,9	10,2	5,6	7,9	7,2	10,9	9,05	-1,0	+1,15
10	5,8	5,8	5,8	5,2	4,3	4,75	4,3	4,7	4,5	+1,05	-0,25
1	8,4	6,9	7,65	7,2	6,7	6,95	7,7	5,5	6,6	+0,7	-0,35
5	7,6	8,2	7,9	6,3	4,7	5,5	8,5	7,4	7,95	+2,4	+2,45
6	5,5	4,4	4,95	4,9	3,6	4,25	4,5	5,5	5,0	+0,7	+0,75
7	5,3	4,6	4,95	4,2	4,2	4,2	4,7	5,6	5,15	+0,75	+0,95
9	3,8	3,5	3,65	3,8	4,6	4,2	3,9	3,8	3,85	-0,55	-0,35
$\bar{n}$	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	6,00	5,85	5,93	6,05	5,24	5,65	5,68	6,19	5,94	0,28	0,29
SD	1,72	1,87	1,75	2,11	1,76	1,78	1,80	2,26	1,88	1,03 n.s.	1,03 n.s.

Alle Werte in der Einheit cmH₂O/l/sec.

A-B = Atenololwerte minus Bisoprololwerte
M-B = Metoprololwerte minus Bisoprololwerte
m = Mittelwert aus vorherstehenden zwei Werten
 $\bar{n}$ = Anzahl der Meßwerte
 $\bar{x}$ = Mittelwert aus n
SD = Standardabweichung
n.s. = nicht signifikant

...

Auch aus Tabelle 11 geht hervor, daß Metoprolol in der verordneten Dosis im Mittel weniger β_1 -blockierend wirkte als Atenolol und Bisoprolol.

Tabelle 11: Mittelwerte weiterer Indices der β_1 -blockierenden Wirkstärke von Atenolol, Bisoprolol und Metoprolol

	Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol
Wochen	1 + 2	3 + 4	1 + 2
Dosis/Tag in mg	115	17	147
Puls, EKG in Ruhe vor Belastung	57	60	64
Puls, EKG in Ruhe nach Belastung	60	63	66
Puls im Sitzen	64	65	71
Puls im Liegen	63	65	71
Errechneter arterieller Mitteldruck mm Hg	109	107	110
Angina-pectoris/Woche	0,5	0,25	1,05
Nitrolingual/Woche	0,1	0,05	0,1

...

c) β_1 -blockierende Wirkungen

Mit den verordneten Dosierungen sollte eine möglichst gleichstarke β_1 -blockierende Wirkung erzielt werden. Das Maß für die gleiche β_1 -blockierende Wirkung war die gleiche Belastungsherzfrequenz (± 6 Schläge/min; siehe auch unter Methodik). Dies wurde jedoch nicht in allen Fällen erreicht. Bezogen auf dieses Maß war die während der letzten Woche der Bisoprololphase eingenommene Bisoprololdosis im Vergleich zu Atenolol in zwei Fällen zu hoch (Patienten Nr. 3 und Nr. 10) und in zwei Fällen zu niedrig (Patienten Nr. 5 und Nr. 6), im Vergleich zu Metoprolol in vier Fällen zu hoch (Patienten Nr. 1, 3, 4 und 10), wie aus Tabelle 12 ersichtlich:

Tabelle 12

Maximale Belastungsherzfrequenz (EKG; Schläge/min)				
	Pat.- Nr.	Ateno- lol	Biso- prolol	Meto- prolol
		Woche 2	Woche 4	Woche 2
Dosis/die		110 mg	17 mg	140 mg
Gruppe A	2	104	98	103
	3	88	80	90
	4	83	88	102
	8	71	69	72
	10	78	69	78
Gruppe B	1	85	82	90
	5	71	79	73
	6	102	110	109
	7	78	77	76
	9	74	75	73
$\bar{n}$		10	10	10
$\bar{x}$		83,4	82,7	86,6
SD		11,8	12,9	14,1

3. Vergleich der β_2 -blockierenden Wirkung von Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol bei gleicher β_1 -blockierender Wirkung

Aus den folgenden Gründen wurden die Ergebnisse ausgehend von gleicher β_1 -blockierender Wirkung ausgewertet:

- Im Mittel lag die Metoprololdosis nach der Belastungsherzfrequenz zu niedrig. Die angestrebte ähnliche Belastungsherzfrequenz (± 6 Schläge/min) wie unter der zuletzt verordneten Bisoprololdosis war in vier von zehn Fällen unter Metoprolol und in vier von zehn Fällen unter Atenolol nicht erreicht worden.
- Wenn sich die Belastungsherzfrequenz änderte, war dies mit einer gegenläufigen Änderung der Resistance verbunden; d.h. lag die Belastungsherzfrequenz höher (= geringere β_1 -blockierende Wirkung), dann war die Resistance niedriger (= geringere β_2 -blockierende Wirkung). Abb. 4 zeigt, daß bei gleichem Patienten und gleichen Bedingungen sowie gleicher Dosis von Bisoprolol eine höhere Belastungsherzfrequenz mit einer niedrigeren Resistance einhergeht (in allen sechs Paarvergleichen).

Die Ergebnisse der Resistancebestimmung an den Untersuchungstagen, an denen die Belastungsherzfrequenz unter Bisoprolol und den Vergleichssubstanzen möglichst ähnlich war, wurden verglichen.

...

Bei vier Patienten (Nr. 1, 3, 4 und 10) lag die Belastungsherzfrequenz unter Metoprolol um mehr als 6 Schläge/min höher als die höchste Belastungsherzfrequenz unter Bisoprolol (siehe Tabelle 12). Zwei dieser Patienten waren auch außerhalb der eigentlichen Studie hinsichtlich Lungenfunktion und Belastungs-EKG untersucht worden. Da die dabei gewonnenen Ergebnisse nach dem gleichen Untersuchungsvorgang und unter der gleichen Metoprololdosis wie in der Studie entstanden waren, der Unterschied der Belastungsherzfrequenz aber weniger als ± 6 Schläge/min betrug, konnten auch diese Daten in die Auswertung einbezogen werden. An den Untersuchungstagen mit gleicher Belastungsfrequenz lag die Resistance unter Bisoprolol signifikant niedriger als unter Atenolol, im Durchschnitt um 11 %. Ebenso lag die Resistance unter Bisoprolol signifikant niedriger als unter Metoprolol, im Durchschnitt um 12 %, obwohl die Belastungsherzfrequenz bei diesem Vergleich unter Bisoprolol immer noch geringfügig niedriger lag (siehe Tabelle 13 und Abb. 5).

Auch anders ausgewertet, nämlich ohne Berücksichtigung der zwei Untersuchungen mit einem Unterschied der Belastungsherzfrequenz von mehr als 6 Schläge/min und unter Einbeziehung weiterer 15 Vergleiche bei den gleichen Patienten mit einem Unterschied der Herzfrequenz von höchstens 6 Schlägen/min, blieb das Ergebnis quantitativ ähnlich.

Bei gleicher β_1 -blockierender Wirkung zeigte sich also, daß die Resistance unter Bisoprololbehandlung signifikant niedriger lag als unter Behandlung mit Atenolol und Metoprolol.

...

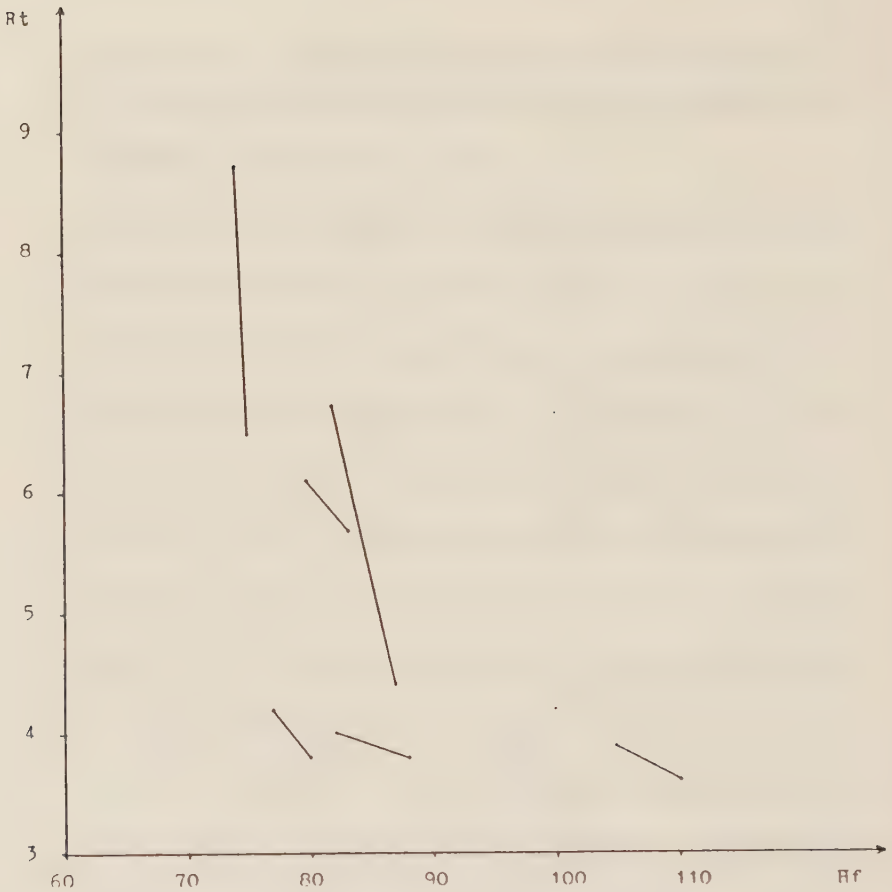


Abb. 4: Indirekte Proportionalität der Resistance zur Belastungsherzfrequenz am Beispiel eines Patienten bei jeweils gleichbleibender Therapie (jeweils verbundene Punkte)

Rt = Resistance in $\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}}$

Hf = Belastungsherzfrequenz Schläge/min

Tabelle 13: Resistanceänderung bei gleicher Belastungsherz-
frequenz

Pat.- Nr.	Belastungs- herzfrequenz		Δ Hf	Resistance		Δ Rt
	A	B	B - A	A	B	B - A
1	85	82	-3	6,9	6,7	-0,2
2	104	105	+1	8,9	8,7	-0,2
3	88	83	-5	4,9	4,9	±0,0
4	83	82	-1	4,0	4,0	±0,0
5	71	69	-2	7,6	6,5	-1,1
6	102	105	+3	5,5	3,9	-1,6
7	78	77	-1	5,9	4,2	-1,7
8	71	69	-2	7,3	5,6	-1,7
9	73	75	+2	3,5	4,6	+1,1
10	78	75	-3	5,8	4,7	-1,1
m	83,3	82,2	-1,1	6,03	5,38	-0,65
SD	11,9	13,0	2,5	1,67	1,52	0,93
p<			n.s.			0,05
	M	B	B - M	M	B	B - M
1	90	87	-3	5,5	4,4	-1,1
2	103	105	+2	9,1	8,7	-0,4
3	90	83	-7	4,6	4,9	+0,3
4	102	88	-14	4,8	3,8	-1,0
5	73	69	-4	7,4	6,5	-0,9
6	109	110	+1	5,5	3,6	-1,9
7	76	77	+1	5,6	4,2	-1,4
8	72	69	-3	7,2	5,6	-1,6
9	73	75	+2	3,9	4,6	+0,7
10	78	75	-3	4,7	4,7	±0,0
m	86,6	83,8	-2,8	5,83	5,10	-0,73
SD	14,1	14,2	4,94	1,60	1,50	0,85
p<			n.s.			0,02

* 0,65 von 6,03 = 11 %

** 0,73 von 5,83 = 12 %

ΔHf = Unterschied der Belastungsherzfrequenz

ΔRt = Unterschied der Resistance

A = Atenolol, B = Bisoprolol,

M = Metoprolol, m = Mittelwert,

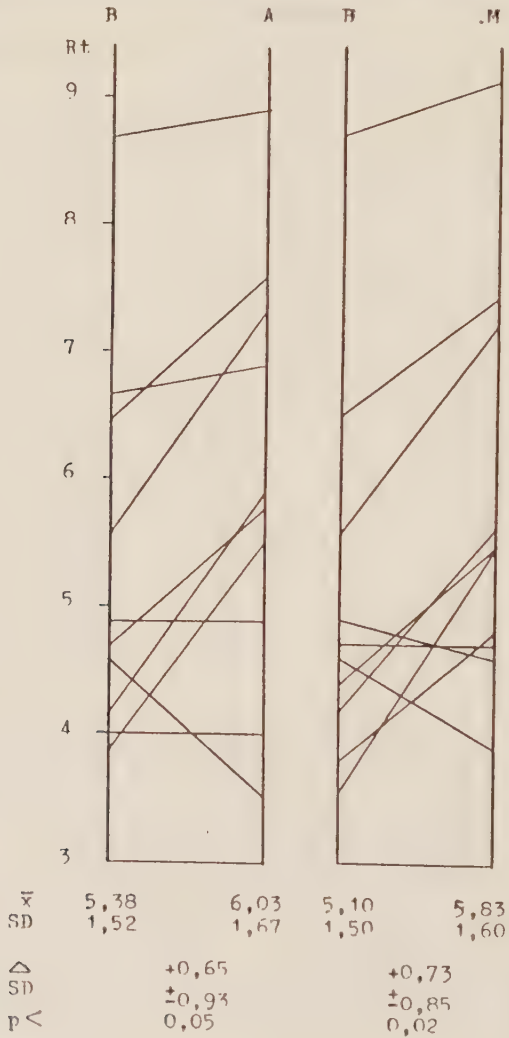
SD = Standardabweichung p< = Signifikanz,

n.s. = nicht signifikant

...

Abb. 5: Resistanceänderung bei gleicher Belastungsherz-

frequenz



Rt = Resistance $\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}}$

B = Bisoprolol, A = Atenolol, M = Metoprolol,

$\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung,

Δ = Differenz der Mittelwerte,

p< = Signifikanz

...

4. Vergleich der β_1 - und β_2 -blockierenden Wirkstärke von Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol bei verschiedenen Dosisrelationen

Bei der Analyse der Ergebnisse auf der Grundlage fixer Dosisrelationen wurden die Untersuchungen, die bei 7 der 10 Patienten außerhalb des eigentlichen Versuchsprotokolls mit anderen Dosierungen von Bisoprolol, Atenolol oder Metoprolol durchgeführt wurden, miteinbezogen (Abb. 6).

Vergleich von Bisoprolol mit Atenolol

Bei einer Dosisrelation Bisoprolol : Atenolol von 1 : 10 war die Belastungsherzfrequenz unter Atenolol- und Bisoprolol-Therapie gleich, aber die Resistance unter Bisoprolol signifikant niedriger als unter Atenolol ($-0,6, \pm 0,9$ SD, $n = 10$ Patienten; $p < 0,05$). Bei relativ niedriger Bisoprololdosis (1/20 der Atenololdosis) war die β_1 -blockierende Wirkstärke von Bisoprolol weniger ausgeprägt (Belastungsherzfrequenz + 6 Schläge/min) und die β_2 -blockierende Wirkstärke deutlich weniger ausgeprägt (Resistance in allen vier untersuchten Fällen niedriger, im Durchschnitt um $1,8 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$).

Bei relativ hoher Bisoprololdosis (1/5 der Atenololdosis) war die β_1 -blockierende Wirkstärke von Bisoprolol ausgeprägter, ausgewiesen durch eine signifikant niedrigere Belastungsherzfrequenz. Trotzdem lag die Resistance unter Bisoprolol geringfügig niedriger.

...

Vergleich von Bisoprolol mit Metoprolol

Bei einer Dosisrelation von 1 : 20 war die Belastungsherzfrequenz etwa gleich, während die Resistance unter Bisoprolol signifikant niedriger lag (bei allen 5 untersuchten Patienten um 1,3 bis 2,7, im Mittel um 1,75 cm H₂O/l/sec). Bei 1/10 der Metoprololdosis lag unter Bisoprolol die Belastungsherzfrequenz etwas niedriger (stärkere β_1 -Wirkung) und die Resistance etwas niedriger (geringere β_2 -Wirkung). Die Unterschiede zu Metoprolol waren hier statistisch nicht signifikant.

Bei relativ hoher Bisoprololdosis (1/5 der Metoprololdosis) war die Belastungsherzfrequenz signifikant niedriger, während die Resistance nicht signifikant höher war. Bisoprolol war in etwa 1/15 der Metoprololdosis äquipotent β_1 -blockierend wirksam und in etwa 1/8 der Metoprololdosis äquipotent β_2 -blockierend bzw. bronchokonstriktorisch wirksam.

Zusammenfassend ergab sich, daß Bisoprolol - unter Dauertherapie bei Patienten mit chronisch stabiler Atemwegsobstruktion - um etwa den Faktor 2 " β_1 -selektiver" war als Metoprolol und Atenolol.

...

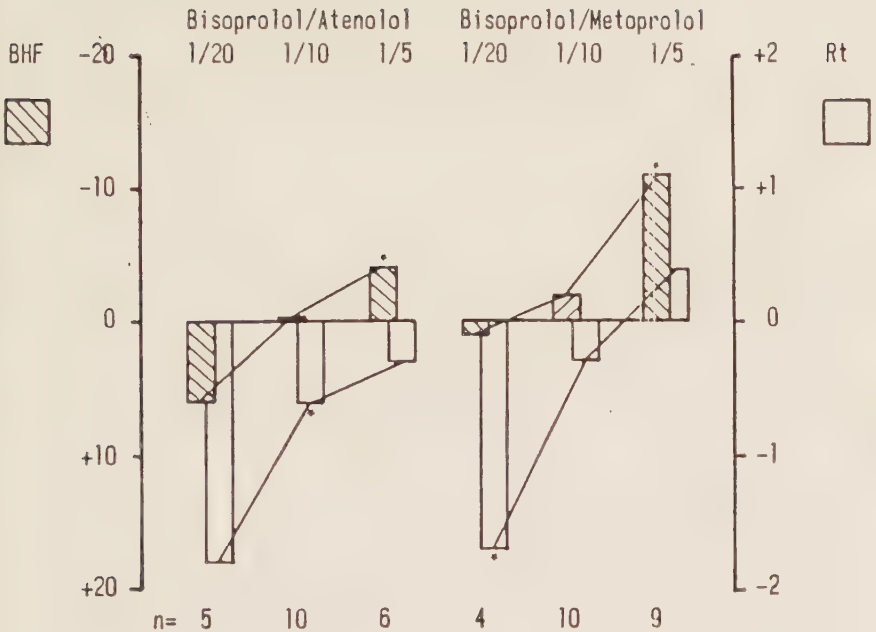


Abb. 6: Vergleich von Bisoprolol mit Atenolol und Metoprolol in bestimmten Dosisrelationen (1/20, 1/10 und 1/5). n = Anzahl der Paarvergleiche. BHF = Belastungsfrequenz (Säule nach oben: niedrigere Belastungsfrequenz = höhere β_1 -blockierende Wirkstärke von Bisoprolol). Rt = Resistance (Säule nach oben: höhere Resistance = höhere β_2 -blockierende Wirkstärke unter Bisoprolol). *:p unter 0,05, t-Test für verbundene Stichproben, Vergleich von Bisoprolol mit Atenolol bzw. Metoprolol

5. Dosis-Wirkungsbeziehung für Bisoprolol

Vergleich der ersten Behandlungswoche (mit 10 mg) mit der zweiten Behandlungswoche (mit 20 mg) Bisoprolol einmal täglich bei 10 Patienten

Unter der höheren Dosis waren alle Meßgrößen in der erwarteten Richtung (aber nicht signifikant) geändert gegenüber der niedrigeren Dosis.

	Mittelwerte unter		
	10 mg	20 mg	
Angina pectoris/Woche	0,6	0,5	
Nitrolingual /Woche	0,3	0,0	
RR syst. im Sitzen	133	132	mmHG
RR syst. im Liegen	144	140	mmHG
RR diast. im Sitzen	86	82	mmHG
RR diast. im Liegen	97	94	mmHG
Puls im Sitzen	68	64	Schläge/min
Puls im Liegen	68	64	Schläge/min
Atemwegswiderstand	5,4	5,6	cmH ₂ O/l/sec
Einsekundenkapazität	1,82	1,81	l
Atemgrenzwert	84	81	l/min
errechneter arterieller Mitteldruck	107	103	mmHG

...

Vergleich der Belastungsuntersuchung am Ende der zweiten Behandlungswoche (mit 20 mg) und am Ende der vierten Behandlungswoche (mit 10 mg Bisoprolol einmal täglich) bei 5 Patienten

Bei 5 Patienten wurde die Bisoprololdosis nach der zweiten Behandlungswoche reduziert, so daß bei diesen auch Behandlungsuntersuchungen unter 10 mg Bisoprolol täglich vorliegen. Wie die nachfolgende Aufstellung zeigt, lagen systolischer Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastungsende unter der höheren Dosis regelmäßig niedriger.

	Mittelwerte unter		
	10 mg	20 mg	Δ
Herzfrequenz, Bel. (Schl/min)	75	69	- 6*
RR syst., Bel. (mmHG)	163	152	-11*
RR diast., Bel. (mmHG)	87	89	+ 2
Herzfrequenz, Ruhe (Schl/min)	53	51	- 2*
RR syst., Ruhe (mmHG)	145	133	-12*
RR diast., Ruhe (mmHG)	84	83	- 1

* in keinem der Vergleiche Zunahme

...

6. Untersuchungen ohne β -Blocker-Therapie (Auslaßversuch)

Bei fünf der zehn Patienten wurden Lungenfunktion und Belastungs-EKG auch ohne β -Blocker-Therapie geprüft, von den übrigen fünf Patienten war dies bei vier wegen häufiger Angina pectoris-Beschwerden in der Vorgeschichte nicht vertretbar; bei einer Patientin war eine Lungenfunktionsprüfung ohne β -Blocker-Therapie nicht durchführbar, weil sie unmittelbar nach Untersuchungsbeginn Platzangst und Halsschmerzen bekam.

Ausgehend von den Meßwerten im Auslaßversuch kam es bei einer Tagesdosis von 20 mg Bisoprolol zu folgenden Änderungen der Lungenfunktion (siehe Tabelle 14, Auslaßversuch):

- die Resistance erhöhte sich um durchschnittlich + 1,46,
- der Atemgrenzwert nahm ab um durchschnittlich - 23,6,
- die Einsekundenkapazität nahm ab um durchschnittl. - 0,24.

Eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol erhöhte die Resistance nicht signifikant (siehe Abb. 7 b), setzte aber die Belastungsherzfrequenz herab (siehe Abb. 7 a).

Aus dem Vergleich der Belastungs-EKG's ohne β -Blocker-Therapie mit denen unter 20 mg Bisoprolol täglich (siehe Tabelle 15) geht hervor, daß eine Tagesdosis von 20 mg Bisoprolol

...

- die Belastungsherzfrequenz um durchschnittlich 31,6 Schläge/min,
- die Ruheherzfrequenz (8-10 min nach Belastung) um durchschnittlich 25,8 Schläge/min,
- den systolischen Blutdruck unmittelbar am Ende der Belastung um durchschnittlich 32 mmHG und
- den systolischen Ruheblutdruck (8-10 min nach Belastung) um durchschnittlich 19,4 mmHG

senkte.

Tabelle 14: Lungenfunktion von 5 Patienten ohne β -Blocker (0) und am Ende der zweiten Behandlungswoche mit Bisoprolol 20 mg täglich

Pat.- Nr.	Resistance			Atemgrenzwert			Einsekundkap.		
	Woche 2			Woche 2			Woche 2		
	0	20mg	Δ	0	20mg	Δ	0	20mg	Δ
1	4.0	8.7	+4.7	89	64	-25	1.6	1.4	-0.2
2	7.7	8.7	+1.0	111	80	-31	2.5	2.1	-0.4
4	3.3	4.0	+0.7	102	84	-16	2.2	2.0	-0.2
6	3.8	3.9	+0.1	134	133	- 1	2.5	2.5	± 0.0
9	2.9	3.7	+0.8	132	87	-45	2.6	2.2	-0.4
$\bar{x}$: +1.46			-23.6			-0.24			

...

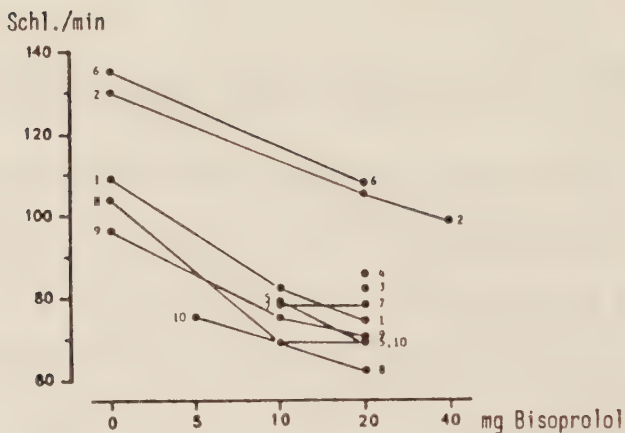


Abb. 7 a: Belastungsfrequenzen der einzelnen Patienten in Abhängigkeit von der Tagesdosis Bisoprolol. Wenn mehrere Untersuchungen vorlagen, wurde der Mittelwert angegeben.

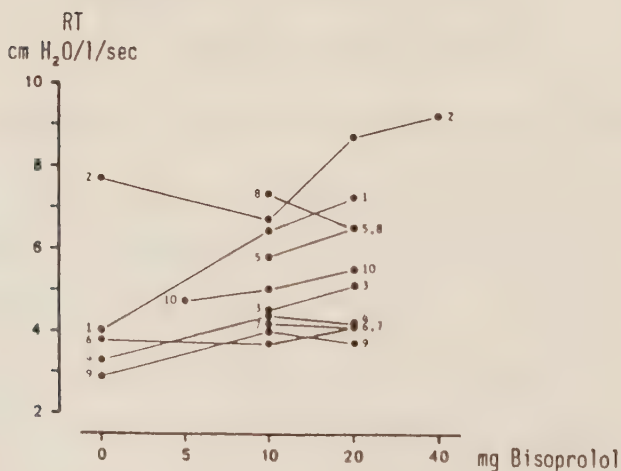


Abb. 7 b: Atemwegswiderstand (Rt) der einzelnen Patienten in Abhängigkeit von der Tagesdosis Bisoprolol. Wenn mehrere Untersuchungen vorlagen, wurde der Mittelwert angegeben.

Tabelle 15: Belastungsuntersuchungen von 5 Patienten ohne
β-Blocker (0) und am Ende der zweiten Behand-
lungswoche mit Bisoprolol 20 mg

Pat.- Nr.	Belastungs- herzfrequenz			Ruheherz- frequenz			Belastung RR syst.		
	0	20mg	Δ	0	20mg	Δ	0	20mg	Δ
1	109	74	-35	79	53	-26	200	165	-35
2	130	105	-25	88	68	-20	240	210	-30
6	135	105	-30	108	80	-28	235	200	-35
8	104	62	-42	83	59	-24	170	130	-40
9	96	70	-26	75	44	-32	160	140	-20
$\bar{x}$	-31,6			-25,8			-32		
Pat.- Nr.	Ruhe RR syst.			Belastung RR diast.			Ruhe RR diast.		
	0	20mg	Δ	0	20mg	Δ	0	20mg	Δ
1	164	141	-23	90	80	-10	90	79	-11
2	150	144	- 6	110	90	-20	96	91	- 5
6	202	166	-36	125	120	- 5	117	107	-10
8	137	114	-23	90	100	+10	81	86	+ 5
9	127	118	- 9	80	90	+10	80	71	- 9
$\bar{x}$	-19,4			- 3			- 6		

$\bar{x}$ = Mittelwert,
 Δ = Differenz aus Werten für 0 und 20 mg Bisoprolol
 RR syst./ = Blutdruck systolisch (diastolisch) nach Riva-
 diast. Rocci.
 ...

7. Reversibilität der Atemwegsobstruktion

Bei sechs Patienten wurde unter Behandlung mit β_1 -selektiven β -Rezeptorenblockern untersucht, inwieweit die Atemwegsobstruktion reversibel ist. Bei insgesamt 18 Untersuchungen an diesen sechs Patienten kam es in jedem Falle zu einer deutlichen Senkung der Resistance sowohl 10 als auch 20 Minuten nach Salbutamol (siehe Tabelle 16, Austestung). Der Atemwegswiderstand wurde in neun von 18 Untersuchungen und bei drei von sechs Patienten (Mittelwerte) normalisiert. Die Abnahme der Resistance nach Salbutamol war in erster Linie vom Ausgangswert der Resistance abhängig, sowohl interindividuell als auch intraindividuell. Unabhängig von Therapie und Patient war die absolute Abnahme der Resistance nach Salbutamol bei hohen Ausgangswerten größer als bei niedrigeren (nur wenig erhöhten) Ausgangswerten. Auch die relative Abnahme der Resistance schien in höheren Ausgangswerten noch deutlicher zu sein (z.B. Abnahme um mehr als ein Drittel vorzugsweise bei hoher Ausgangs-Rt). Eine "Normalisierung" der Rt wurde allerdings vorwiegend bei nur gering erhöhten Ausgangswerten erreicht (siehe Abb. 8). Auch das Fallbeispiel des Patienten 1 zeigt, daß bei gleicher Therapie der Effekt von Salbutamol vorwiegend vom Ausgangswert abhängt. So ist es nicht überraschend, daß bei diesem Patienten die geringste Abnahme der Resistance nach Salbutamol ohne β -Blocker-Therapie beobachtet wurde (siehe Abb. 9).

...

Bei der geringen Fallzahl waren Unterschiede zwischen den drei verwendeten β -Blockern nicht erkennbar. Bei Austestungen unter niedriger Dosis eines β_1 -selektiven β -Blockers (Bisoprolol 10 mg, Metoprolol 100 mg, Atenolol 50 bis 100 mg) nahm die Resistance von 6,2 auf 3,6 cmH₂O/l/sec ab (fünfmal Normalisierung), unter hoher Dosis (Bisoprolol 20 und 40 mg, Metoprolol 200 mg, Atenolol 200 mg) in sieben Untersuchungen von 6,9 auf 4,4 (in nur einem Fall Normalisierung; siehe Tabelle 17, Austestung unter verschiedener Dosierung).

Unter Behandlung mit Bisoprolol 10 mg täglich induzierte Salbutamol eine deutlichere Senkung des Atemwegswiderstandes (minus 2,9 cmH₂O/l/sec, drei Untersuchungen) als unter höherer Bisoprololdosis (minus 1,7, drei Patienten 20 mg täglich, ein Patient 40 mg täglich), bei vergleichbaren Ausgangswerten (6,9 bzw. 6,5). Soweit aus den kleinen Fallzahlen ableitbar, ist die Atemwegsobstruktion unter Behandlung mit β_1 -selektiven β -Blockern zumindest teilreversibel. Bei niedriger Dosierung von Bisoprolol ist die mit einem β_2 -Stimulator induzierbare Reversibilität ausgeprägter als bei höherer Dosis.

Bei Prüfung der Reversibilität der Atemwegsobstruktion mit dem β_2 -Stimulator Salbutamol wurde auch das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Durch β_2 -Stimulation werden Bronchien und Gefäße erweitert, so daß der diastolische Blutdruck fallen müßte. Da die β_1 -Rezeptoren blockiert

...

sind, dürfte kein sonst zu erwartender Herzfrequenzanstieg erfolgen. Das so erzielte Abfallen des diastolischen Blutdrucks bei gleichbleibender Herzfrequenz nach β_2 -Stimulation bei Patienten unter β -Blocker-Therapie ist in der Arbeit von Meier, J. (41) beschrieben. Nach der üblichen Dosis von Salbutamol (zwei Hub als Aerosol) wurde bei sechs Patienten (Nr. 1, 2, 3, 4, 9 und 10) zwölfmal bei der Austestung der Blutdruck und der Puls gemessen. Dabei kam es nicht zum Abfall des Blutdrucks und die Herzfrequenz blieb konstant.

...

Tabelle 16: Austestung

Pat.- Nr.	Medikament mg / tgl.	Ko	10'	$\Delta 10$	20'	$\Delta 20$
1	Atenolol 100	8.4	4.9	-3.5	4.8	-3.6
1	Atenolol 100	5.8	4.7	-1.1	4.0	-1.8
1	Atenolol 200	8.6	5.0	-3.6	5.2	-3.4
1	Atenolol 200	6.3	3.7	-2.6	3.4	-2.9
1	Metoprolol 100	5.5	3.9	-1.6	3.2	-2.3
1	Bisoprolol 10	9.1	4.6	-4.5	5.2	-3.9
1	Bisoprolol 10	7.2	3.3	-3.9	4.5	-2.7
1	Bisoprolol 20	6.5	5.1	-1.4	5.3	-1.2
2	Metoprolol 100	9.5	3.9	-5.6	3.8	-5.7
2	Metoprolol 200	7.4	2.4	-5.0	3.6	-3.8
2	Bisoprolol 40	8.9	7.9	-1.0	5.5	-3.4
3	Atenolol 100	5.4	2.2	-3.2	2.2	-3.2
3	Metoprolol 100	4.8	3.3	-1.5	2.5	-2.3
3	Bisoprolol 10	4.5	3.4	-1.1	3.3	-1.2
3	Bisoprolol 20	6.1	4.2	-1.9	3.2	-2.9
4	Bisoprolol 20	4.7	3.7	-1.0	3.9	-0.8
9	Atenolol 100	3.5	2.6	-0.9	2.4	-1.1
10	Metoprolol 50	4.3	3.4	-0.9	3.0	-1.3
$\bar{x}$		6.47	4.01	-2.46	3.83	-2.64
SD		1.84	1.3	1.56	1.05	1.27
n		18	18	18	18	18
p				<0,0005		<0,0005

Ko = Resistance Ausgangswert; 10' = Resistance zehn Minuten nach Salbutamol (= β_2 -Sympathomimetikum als Aerosol); $\Delta 10$ = Differenz zwischen Ko und 10', d.h. Abnahme der Resistance nach Salbutamol 10'; 20' = Resistance zwanzig Minuten nach Salbutamol; $\Delta 20$ = Differenz zwischen Ko und 20', d.h. Abnahme der Resistance nach Salbutamol 20'; $\bar{x}$ = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl der Werte; p = Signifikanz

...

Tabelle 17: Austestung unter verschiedener Dosierung

1. Niedrige Dosis		Ko	m 10', 20'	Δ	$\Delta\%$
Atenolol	100 mg	8.4	4.85	-3.55	42.3
Atenolol	100 mg	5.8	4.35	-1.45	25
Atenolol	100 mg	3.5	2.5	-1.0	28.6
Atenolol	100 mg	5.4	2.2	-3.2	59.2
Metoprolol	100 mg	5.5	3.55	-1.95	35.4
Metoprolol	100 mg	9.5	3.85	-5.65	59.5
Metoprolol	100 mg	4.8	2.9	-1.9	39.6
Metoprolol	50 mg	4.3	3.2	-1.1	25.6
Bisoprolol	10 mg	9.1	4.9	-4.2	46.1
Bisoprolol	10 mg	7.2	3.9	-3.3	45.8
Bisoprolol	10 mg	4.5	3.35	-1.15	25.5
$\bar{x}$		6.18	3.60	2.59	39.33
SD		2.05	0.89	1.51	12.70
n		11	11	11	11
p				<0.0005	
2. Höhere Dosis:					
Atenolol	200 mg	8.6	5.1	-3.5	40.7
Atenolol	200 mg	6.3	3.55	-2.75	43.6
Metoprolol	200 mg	7.4	3.0	-4.4	59.4
Bisoprolol	20 mg	6.5	5.2	-1.3	20
Bisoprolol	20 mg	6.1	3.7	-2.4	39.3
Bisoprolol	20 mg	4.7	3.8	-0.9	19.1
Bisoprolol	40 mg	8.9	6.7	-2.2	24.7
$\bar{x}$		6.93	4.44	2.49	35.26
SD		1.48	1.29	1.21	14.74
n		7	7	7	7
p				<0,0005	

Ko = Resistance Ausgangswert; m 10',20' = Mittelwert aus der Resistance zehn und zwanzig Minuten nach Inhalation von Salbutamol; Δ = Differenz zwischen Ko und m 10',20'; $\Delta\%$ = Differenz zwischen Ko und m 10',20' in Prozent; $\bar{x}$ = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl der Werte; p = Signifikanz

...

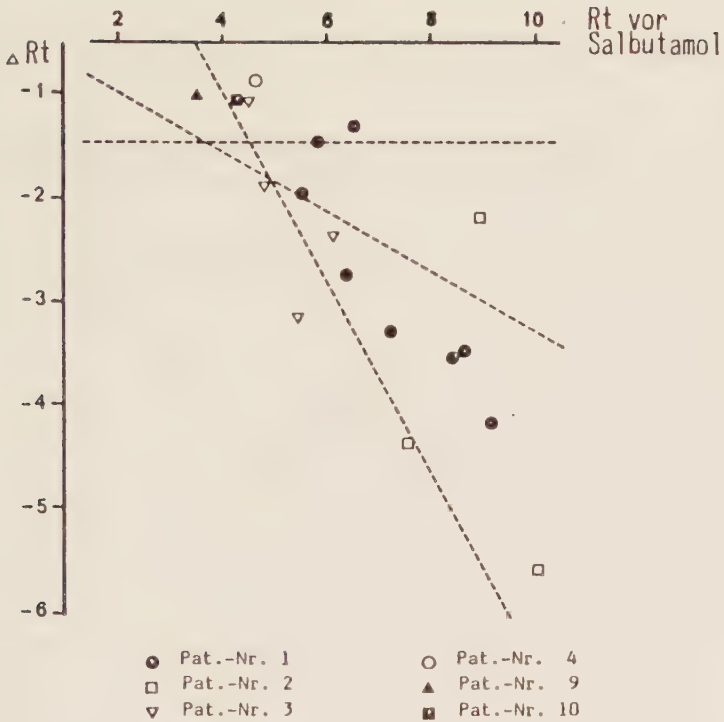


Abb. 8: Abnahme des Atemwegswiderstandes nach 2 Hub Salbutamol (ΔR_t , Mittelwert der Abnahme nach 10 und 20 Minuten in $\text{cmH}_2\text{O/l/sec}$) in Abhängigkeit vom jeweiligen Ausgangswert des Atemwegswiderstandes (R_t) vor Salbutamol. Aufgetragen sind die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen bei 6 Patienten ohne Berücksichtigung der jeweiligen Dauertherapie. Es zeigt sich, daß die Abnahme der Resistance in erster Linie vom Ausgangswert der Resistance abhängig ist.

...

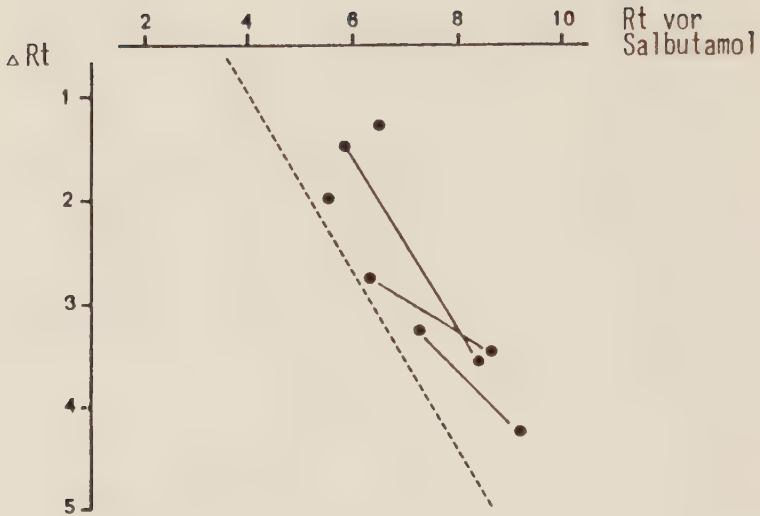


Abb. 9: Siehe Legende zu Abb. 8 Untersuchungen des Patienten Nr. 1. Untersuchungen unter gleicher Therapie sind miteinander verbunden. Auch hier zeigt sich, daß die Änderung der Resistance in erster Linie vom Ausgangswert der Resistance abhängig ist.

...

8. Patienten-Compliance

Die regelmäßige Tabletteneinnahme wurde durch Nachzählen der zurückgegebenen Tabletten überprüft. Die Patienten sollten diese Überprüfung nicht erkennen. Ihnen wurde deshalb die notwendige Tablettenrückgabe damit erklärt, daß die Reste der Prüfsubstanz an die Firma zurückgeschickt werden müßten. Während der Einnahme der Prüfsubstanz Bisoprolol lag bei acht von zehn Patienten die Compliance bei 100 %. Sechs davon waren Dauerpatienten, bei denen schon vorher die Compliance nach Rezeptverordnungen bei über 90 % lag. Ein Patient (Nr. 7) hat in der ersten Behandlungswoche sechs statt sieben Tabletten Bisoprolol zu 10 mg eingenommen. Ein Patient (Nr. 9) nahm in der ersten Woche eine Tablette zu wenig, in der zweiten Woche zwei Tabletten zu wenig ein (an Tagen 4 und 5). Am Untersuchungstag am Ende der zweiten Woche nahm er die Tablette augenscheinlich am Untersuchungsort ein und wurde zwei Stunden später untersucht. An der Belastungsherzfrequenz war ersichtlich, daß dieser Patient am Ende der Metoprololperiode keinen β -Blocker eingenommen hatte (Belastungsherzfrequenz an diesem Tag 105, sonst unter β -Blocker zwischen 70 und 75, im Auslaßversuch 94). Diese Behandlungsperiode wurde deshalb nicht ausgewertet und wiederholt.

Demnach betrug die Compliance in der vierwöchigen Bisoprololphase bei acht von zehn Patienten 100 %, bei den beiden übrigen 89 % und darüber.

...

9. Subjektive Verträglichkeit und Wirksamkeit

Nach Einnahme von Bisoprolol in den zu prüfenden Dosierungen (10, 20 und 40 mg täglich) bemerkte keiner der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen o.ä., soweit aus der Anamnese zu erfahren war. Ein Patient mit Hypertonie empfand die Wirkung von 10 mg Bisoprolol täglich im Vergleich zu 200 mg Atenolol als günstiger, da er bei seiner körperlichen Arbeit besser belastbar und weniger ermüdbar war. Zwei Patienten, deren Atenololdosis im Jahr vor der Studie von 100 mg auf 50 mg täglich reduziert worden war, tolerierten auch 20 mg Bisoprolol.

Eine geringere Wirksamkeit bei gleicher Dosierung von Metoprolol gegenüber Atenolol konnte von vier Patienten bemerkt werden, da nach Umstellung auf Metoprolol häufiger Angina pectoris-Anfälle auftraten (drei Patienten) oder die Leistungsfähigkeit bei Umstellung auf Atenolol vermindert war (ein Patient).

Am Ende der Studie, vor Kenntnis der objektiven Untersuchungsergebnisse, konnten sechs der zehn Patienten keine eindeutige Bevorzugung einer der drei Testsubstanzen (in der jeweils zuletzt verordneten Dosis) angeben. Vier bevorzugten Atenolol gegenüber Metoprolol, einer davon bevorzugte Bisoprolol gegenüber beiden anderen Substanzen. Der letztgenannte Patient konnte bei einer wiederholten Untersuchung mit Vergleich von Bisoprolol und Atenolol keinen Unterschied mehr bemerken.

...

Keiner der Patienten empfand Bisoprolol als "schlechter" und bei keinem Patienten mußte die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Mit einer Ausnahme (ein schwer arbeitender Hypertonyker) ging es allen Patienten unter β -Blocker-Therapie subjektiv besser als vor β -Blocker-Therapie (und besser als während eines selbsterprobten oder kontrollierten Auslaßversuchs vor oder nach dieser Studie), in erster Linie wohl eine Konsequenz der engen Auswahlkriterien.

10. Laborwerte

Die Ausgangswerte in der Behandlungsphase 1 (vor der Bisoprololphase) sind in der Tabelle 18 aufgelistet, und auch im Abschnitt II. METHODIK wird bei der Patientenbeschreibung auf sie Bezug genommen. Gegenüber diesen Werten kam es nach vier Wochen unter Bisoprolol siebenmal zu einer Normalisierung eines vorher pathologischen Laborwertes (Leukozyten von $11000/\text{mm}^3$ auf $7000/\text{mm}^3$, GOT von 23 auf 5 U/l, GPT von 29 auf 17 U/l, Gamma-GT von 30 auf 17 U/l, Harnstoff-N von 24 auf 15 mg/dl und Harnsäure von 8,1 auf 6,1 mg/dl). Umgekehrt wurden vier vorher normale Werte unter Bisoprolol "pathologisch", d.h. sie haben den oberen Normwert überschritten.

...

Im einzelnen:

1. Ein Patient (Nr. 3) mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus hatte vorher (unter Atenolol) einen Blutzuckerwert von 75 mg% und nach der Bisoprololphase 169 mg%, beide Male war auch im Urin Glucose nachweisbar. Bei gleicher Begleittherapie schwankten seine Blutzuckerwerte im Jahr vorher schon zwischen 341 und 91 mg%, während die Hb A₁-Werte (= Anteil von glucosebesetztem Hämoglobin) in diesem Zeitraum zwischen 8,3 und 12,9 % und nach der Bisoprololphase bei 6,6 % lagen.

Aus dem einmal höheren Blutzuckerwert ist also sicher nicht ableitbar, daß Bisoprolol eine diabetogene Wirkung hätte.

2. Bei dem gleichen Patienten stieg der Harnstoff-N-Wert von 17 auf 23 mg/dl. Der höchste Harnstoff-N-Wert vor Beginn der Bisoprololbehandlung betrug 32 mg/dl.
3. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 2) stieg der Harnstoff-N-Wert von 8 auf 22 mg/dl an, mit einem gleichzeitigen Kreatinin-Anstieg um 0,2 mg% (innerhalb des Normbereiches). Der höchste Kreatininwert vor der Untersuchung betrug bei diesem Patienten 22 mg%.
4. Bei einem anderen Patienten (Nr. 5) stieg der Kreatininwert von 1,2 auf 1,5 mg% (oberer Grenzwert 1,3 mg%) an. Gleichzeitig stieg der Harnstoff-N-Wert innerhalb des pathologischen Bereiches von 23 auf 29 mg% an. Die vor der Studie einmal bestimmten Werte betrugen bei diesem Patienten: Kreatinin 1,4 mg/dl und Harnstoff-N 28 mg/dl.

...

Zusammenfassend induzierte Bisoprolol häufiger eine Normalisierung als ein Pathologisch-werden von Laborwerten. Soweit unter Bisoprolol ein Laborwert den oberen Normwert überschritt, war bei den jeweiligen Patienten auch vor Beginn der Studie mindestens einmal ein erhöhter Wert festgestellt worden.

Beim Vergleich der Mittelwerte ergab sich keine klinisch relevante und keine statistisch signifikante Änderung folgender Laborparameter: Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Thrombozyten, Urinstatus, Prothrombinzeit, Blutsenkung nach Westergreen, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Bilirubin, GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase. Gesamteiweiß, Kalium, Natrium und Blutzucker. Bei Umstellung von einem anderen β_1 -selektiven β -Rezeptorenblocker auf Bisoprolol kam es zu keiner Änderung der Triglyceride (+ 12,91 dl, Standardabweichung 61,55) und des Serumcholesterins (vorher und unter Bisoprolol 257 mg%), siehe Tabelle 19.

...

Tabelle 18: Laborwerte vor Bisoprolol

	n	$\bar{x}$	$\pm$ SD	max.	min.	Normbereich	Einheit
Hämoglobin	11	15.35	1.18	16.7	13.5	m 14-18, w 12-16	g/dl
Erythrozyten	11	4.98	0.48	5.9	4.4	m 4.6-6.2, w 4.2-5.4	Mill./mm ³
Leukozyten	11	8.58	2.34	11.0	5.5	4 - 10	1000/mm ³
Segmentkernige	9	61.78	9.19	75	48	50 - 70	%
Stäbchenige	9	2.22	1.48	5	2	3 - 5	%
Lymphozyten	9	25.89	8.82	42	17	25 - 40	%
Monozyten	9	6.78	4.21	16	2	2 - 8	%
Eosinophile	9	2.89	3.22	11	0	2 - 4	%
Basophile	9	0.44	0.53	1	0	0 - 1	%
Thrombozyten	11	291.45	82.70	399	152	150 - 440	1000/mm ³
Quick-Test	11	89.91	14.05	100	70	60 - 100	%
Blutsenkung	11	13.00	19.01	67	2	m 2-10, w 3-13	mm/h
GOT	10	13.10	4.86	23	6	m 5-17, w 5-15	U/l
GPT	11	13.27	6.80	29	7	m 5-23, w 5-19	U/l
GGT	11	28.45	20.72	76	8	m 6-28, w 4-18	U/l
AP	11	105.00	47.79	183	50	bis 190	U/l
Glucose	11	93.00	38.53	195	55	70 - 110	mg/l
Elweiß gesamt	11	7.17	0.69	8.1	6.1	6.5 - 8.5	g/l
Kreatinin	11	1.31	0.42	2.3	1	0.6 - 1.3	mg/l
Harnstoff-N	11	22.55	8.59	38	8	bis 20	mg/l
Harnsäure	11	6.69	1.54	8.5	3.9	m bis 6,6, w bis 6,1	mg/l
Bilirubin gesamt	11	0.57	0.23	1	0.2	bis 1,0	mg/l
Kalium	11	4.68	0.37	5.3	4.0	3.8 - 5.0	mmol/l
Natrium	11	140.18	3.03	144	135	135 - 145	mmol/l
Triglyceride	11	223.73	95.03	372	77	n. Alter, 40-140-320	mg/l
Cholesterin	11	256.91	43.59	310	193	n. Alter, 140-260-330	mg/l

Normbereich: Normalwerte aus Erfahrungswerten der Poliklinik München und nach Wischnik, A. (63), n = Anzahl der Paarvergleiche, $\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm$ SD = Standardabweichung, max. = höchster Wert; min. = niedrigster Wert; Normbereich m = für Männer; w = für Frauen; Quick-Test = Thromboplastinzeit; GOT = Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GGT = γ -Glutamyl-Transpeptidase; AP = Alkalische Phosphatase

Tabelle 19: Laborwerte nach vier Wochen Bisoprolol;

Änderung

	n	Diff.	SD von Diff.	p
Hämoglobin	11	+ 0.10	0.89	ns
Erythrozyten	11	- 0.02	0.19	ns
Leukozyten	11	- 0.01	1.79	ns
Segmentkernige	9	+ 1.33	13.64	ns
Stabkernige	9	0	1.73	ns
Lymphozyten	9	0	14.43	ns
Monozyten	9	- 0.89	4.14	ns
Eosinophile	9	- 0.22	1.09	ns
Basophile	9	- 0.22	0.97	ns
Thrombozyten	11	- 16.00	33.73	ns
Quick-Test	11	- 3.00	13.99	ns
Blutsenkung 1 h	11	- 1.09	6.67	ns
GOT	10	- 3.20	6.53	ns
GPT	11	- 2.73	4.34	ns
AP	11	- 3.27	9.29	ns
GGT	11	- 5.82	10.30	ns
Glucose	11	+ 4.18	38.03	ns
Eiweiß gesamt	11	+ 0.15	0.47	ns
Kreatinin	11	+ 0.03	0.16	ns
Harnstoff-N	11	+ 0.91	6.52	ns
Harnsäure	11	+ 0.27	0.94	ns
Bilirubin gesamt	11	+ 0.02	0.20	ns
Kalium	11	- 0.11	0.25	ns
Natrium	11	+ 0.09	2.02	ns
Triglyceride	11	+ 12.91	61.55	ns
Cholesterin	11	+ 0.36	12.71	ns

n = Anzahl der Paarvergleiche; Diff. = Differenz = Änderung unter Bisoprolol; SD von Diff. = Standardabweichung der Änderung unter Bisoprolol; p = Signifikanz, ns = nicht signifikant

...

IV. DISKUSSION

1. Beurteilung der eigenen Ergebnisse

a) Vorteile der Therapie mit β_1 -selektiven β -Blockern gegenüber nichtselektiven β -Blockern

Die unerwünschten Nebenwirkungen einer β -Rezeptorenblockade - nämlich Bronchokonstriktion und Vasokonstriktion - werden über β_2 -Rezeptoren, die therapeutisch erwünschten Wirkungen werden über β_1 -Rezeptoren vermittelt. Besonders bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen wird durch β_1 -selektive β -Blocker weniger Bronchokonstriktion verursacht als durch nichtselektive β -Blocker. Auch wird eine durch β_1 -selektive β -Blocker bedingte Lungenfunktionsverschlechterung durch β_2 -Sympathomimetika deutlicher wieder gebessert als nach Gabe nichtselektiver β -Blocker. Ohne Therapie mit β_2 -Sympathomimetika und besonders in hoher Dosierung kann es jedoch bei Patienten mit Asthma bronchiale auch durch β_1 -selektive β -Blocker zu gefährlichen Bronchospasmen kommen.

Zum quantitativen Vergleich der drei β_1 -selektiven β -Blocker Atenolol, Metoprolol und Bisoprolol im Hinblick auf die Lungenfunktion wurden Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung ausgewählt, da bei diesen Patienten die bronchokonstriktorische Wirkung der β -Blocker am besten meßbar ist (siehe Einleitung 3 a)). Außerdem kamen nur Patienten in Betracht, bei denen die β -Blockertherapie eindeutig notwendig war und die keine Asthma-Anfälle in der Vorgeschichte hatten etc. (siehe auch Ein- und Ausschlusskriterien im Abschnitt II. METHODIK).

...

Die meisten der untersuchten Patienten waren Männer, die über 50 Jahre alt waren, seit längerer Zeit starke Raucher waren und an koronarer Herzkrankheit und/oder Hypertonie litten. Diese Patienten sind typische Vertreter der Zielpopulation für β_1 -selektive β -Blocker; d.h. sie profitieren am ehesten von einer höheren β_1 -Selektivität.

b) Objektivität der Untersuchungen

Zur statistischen Auswertung wurde der Student-t-Test für Paarvergleiche angewendet. Als Maß für die β_2 -Wirkung wurde die Resistance, als Maß für die β_1 -Wirkung die Belastungsherzfrequenz genommen. Das statistische Verfahren, die Meßgrößen und die Anzahl von zehn Patienten waren vorweg festgelegt. Durch den zweifachen Kreuzversuch und den Datenvergleich der Therapiephasen 1 und 3 kann ein Gewöhnungs- oder Zeitfaktor weitgehend ausgeschlossen werden. Die Lungenfunktionsprüfung und Auswertung erfolgten für den Untersucher "blind", d.h. er wußte nicht, unter welcher Therapie der Patient stand. Zusätzliche Untersuchungen außerhalb des eigentlichen Studienprotokolls wurden nur bei vorgegebenem Anlaß durchgeführt. Somit kann man davon ausgehen, daß die Möglichkeiten für ein "falsch positives" Ergebnis zu Gunsten von Bisoprolol weitgehend ausgeschlossen wurden.

Durch die relativ kleine Patientenzahl und die nur ungenaue vorherige Kenntnis der Dosisrelationen war ein "falsch negatives" Ergebnis nicht auszuschließen.

...

c) Vergleich der drei β_1 -selektiven β -Blocker Atenolol, Metoprolol und Bisoprolol

In den vorliegenden Untersuchungen ist die höhere β_1 -Selektivität von Bisoprolol im Vergleich zu Atenolol und Metoprolol durch eine signifikant niedrigere Resistance bei gleicher Belastungsherzfrequenz und bei fixen Dosisrelationen ohne unterschiedliche Belastungsherzfrequenz belegt.

Bezogen auf Messungen etwa drei Stunden nach morgendlicher Einnahme der Tagesdosis waren folgende β -Blocker-Dosierungen vergleichbar: Die β_1 -blockierende Wirkstärke von 10 mg Bisoprolol entsprach etwa der von 150 mg Metoprolol und 100 mg (oder weniger) Atenolol. Da die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Metoprolol im Vergleich zu Atenolol und Bisoprolol kürzer ist, dürfte die Äquipotenzdosis dieser Substanz eher höher liegen.

Die Gabe von 10 oder 20 mg Bisoprolol einmal täglich erwies sich als ausreichende Dosis bei neun Patienten; ein Patient erhielt 40 mg Bisoprolol täglich, retrospektiv war auch bei ihm 20 mg die adäquate Dosis.

Soweit aus der kleinen Fallzahl und der begrenzten Reproduzierbarkeit der Resistance ableitbar, ist Bisoprolol um den Faktor zwei β_1 -selektiver als Atenolol und Metoprolol.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß die bronchokonstriktorische Wirkung von Atenolol und Metoprolol (β_1 -selektiv) zumindest partiell über β_2 -Rezeptoren des Bronchialsystems vermittelt wird, da sie durch Umstellung auf Bisoprolol (noch β_1 -selektiver) partiell vermeidbar ist.

...

Nach allen drei β -Blockern war die Atemwegsobstruktion durch zwei Hub Salbutamol gut reversibel. Dies muß kein Widerspruch zur unterschiedlichen β_1 -Selektivität sein, da möglicherweise eine höhere β_1 -Selektivität nur nach niedrigeren Dosen eines β_2 -Mimetikums an einem ausgeprägten Anstieg der Resistance feststellbar ist. Auch nach der Literatur wird die Wirkung von β -Mimetika auf das Bronchialsystem durch Atenolol und Metoprolol nicht oder kaum beeinträchtigt (9). Der Vergleich mit den Werten ohne β -Blocker-Therapie (siehe Punkt 5, im Abschnitt III. ERGEBNISSE) zeigt, daß Bisoprolol in höherer Dosierung durchaus bronchokonstriktorisch wirkt. Auch darf man nicht erwarten, daß man Bisoprolol bei Patienten mit Asthma bronchiale, die auch zu Bronchospasmen neigen, ohne Risiko anwenden kann.

Ob eine Behandlung mit Bisoprolol in niedriger Dosis und unter dem Schutz von β_2 -Mimetika bei ausgewählten Patienten möglich ist, bei denen trotz Asthma bronchiale eine Therapie mit β -Blockern dringend indiziert erscheint, kann nicht sicher bejaht werden.

2. Weitere Untersuchungen mit Bisoprolol

Nach Einzelgaben von 10 und 20 mg Bisoprolol gegenüber 100 mg Metoprolol überprüften Lammers et al. (28) in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an acht Asthmatikern die Auswirkung dieser Substanzen auf die Lungenfunktion.

...

Zwei Stunden nach Einnahme war eine signifikante Abnahme der FEV feststellbar, aber bei diesen Dosierungen kein Unterschied zwischen Metoprolol und Bisoprolol. Ausgehend von den eigenen vorliegenden Untersuchungen zur Äquipotenzdosis war die Metoprololdosis in der Studie von Lammers et al. im Vergleich zu Bisoprolol für die gleiche β_1 -Wirkung zu niedrig. Ab einer Dosierung von 20 mg Bisoprolol kam es bei Untersuchungen von Dorow und Tönnemann (18) zu einer geringen Zunahme des Atemwegswiderstandes nach jeweils einmaliger Gabe von 5, 10, 15, 20, 30 und 40 mg Bisoprolol an Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.

In einer Studie von Tattersfield et al. (55) wurde als Maß für die β_2 -Wirkung auf die Lunge die Isoprenalindosis genommen, die notwendig war, um nach β -Blocker-Gabe eine definierte prozentuale Abnahme der Resistance zu bewirken. Dabei wurden Einzeldosen von Bisoprolol 20 und 40 mg, Metoprolol 200 mg und Propranolol 80 mg bei gesunden Versuchspersonen verglichen. Nach 20 mg Bisoprolol war in 7 von 8 Fällen am wenigsten, nach 200 mg Metoprolol etwas mehr Isoprenalin nötig, um die definierte prozentuale Abnahme der Resistance zu erreichen.

Wenn man berücksichtigt, daß hierbei die Bisoprololdosis im Vergleich mit Metoprolol etwas zu hoch lag (1/10 der Metoprololdosis) - auf gleiche β_1 -Wirkung bezogen - und nur eine einmalige Gabe erfolgte, sind diese Ergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit gut vereinbar.

...

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es sollte untersucht werden, ob der neue β_1 -selektive Rezeptorenblocker Bisoprolol entsprechend seinem hohen Selektivitätsindex bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung unter Dauertherapie weniger bronchokonstriktorisch wirksam ist als Atenolol und Metoprolol, zwei ebenfalls β_1 -selektive Rezeptorenblocker ohne partielle agonistische Aktivität. Als Maß für die Bronchokonstriktion (bzw. β_2 -blockierende Wirkung) wurde der bodyplethysmographisch gemessene Atemwegswiderstand gewertet. Als Maß einer angestrebten gleichstarken β_1 -blockierenden Wirkstärke galt eine gleiche Belastungsherzfrequenz (innerhalb ± 6 Schläge/min) bei einer standardisierten Fahrradergometrie.

An der Studie nahmen zehn Patienten mit Hypertonie und/oder koronarer Herzkrankheit teil, bei denen unter der Behandlung mit β_1 -selektiven β -Blockern eine reversible chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, ausgewiesen durch einen Atemwegswiderstand von über 3,5 cmH₂O/l/sec, bestand. Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten unter Therapie mit Bronchospasmolytika waren ausgeschlossen.

...

In der ersten zweiwöchigen Behandlungsphase erhielten die Patienten Atenolol (n = 5, Gruppe A) oder Metoprolol (n = 5, Gruppe B), 50-200 mg einmal täglich. Dann folgten zwei Wochen mit Bisoprolol in fixer Dosierung, eine Woche 10 mg und eine Woche 20 mg einmal täglich. In den beiden nächsten Wochen wurde Bisoprolol je nach Belastungsherzfrequenz individuell dosiert. In der letzten zweiwöchigen Behandlungsphase erhielten die Patienten im gekreuzten Versuch zur ersten Behandlungsphase Metoprolol (Gruppe A) oder Atenolol (Gruppe B), zunächst in gleicher Dosierung wie in der ersten Phase. Klinische Untersuchung und Lungenfunktionsprüfung fanden wöchentlich statt (Durchführung und Auswertung "blind"), die Fahrradergometrie alle zwei Wochen.

Bei einer mittleren Tagesdosis von 110 mg Atenolol lag der Mittelwert des Atemwegswiderstandes bei 5,9 cmH₂O/l/sec, unter 150 mg Metoprolol bei 5,9 cmH₂O/l/sec und unter 17 mg Bisoprolol bei 5,6 cmH₂O/l/sec. Der im Mittel etwas bessere Wert unter Bisoprololbehandlung ergab aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den beiden anderen Substanzen. Bei diesen Dosierungen wirkte Metoprolol im Mittel etwas weniger β_1 -blockierend als die beiden anderen Substanzen.

Bei gleicher β_1 -blockierender Wirkung, also bei möglichst gleicher Belastungsfrequenz, zeigte sich, daß der Atemwegs-

...

widerstand unter Bisoprololbehandlung signifikant niedriger lag als unter Behandlung mit Atenolol und Metoprolol (um 11 % bzw. 12 %).

Beim Vergleich fixer Dosisrelationen lag der Atemwegswiderstand unter Bisoprolol signifikant niedriger als unter der zehnfachen Dosis Atenolol und der zwanzigfachen Dosis Metoprolol, jeweils bei nicht unterschiedlicher Belastungsherzfrequenz. Alle fünf Patienten, die auch ohne β -Blocker-Therapie untersucht werden konnten, hatten mit 20 mg Bisoprolol täglich einen höheren Atemwegswiderstand als ohne Therapie.

Bei äquipotenter β_1 -Blockade war Bisoprolol etwa um den Faktor 2 weniger bronchokonstriktorisch wirksam als Atenonol und Metoprolol, aber in höherer Dosierung nicht frei von dieser Nebenwirkung.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ablad, B.; Carlson, E.; Ek, L.: Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic beta-receptor antagonists.
Life Sciences Vol 12, Part I, pp. 107-119 (1973)
2. Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153. 586 (1948)
3. Areskog, N.-H.; Cullhed, I.; Ringquist, I.; Ström, G.: Cardiovascular and respiratory effects of the beta-adrenoceptive antagonist sotalol. Studies in health, angina pectoris and obstructive lung disease.
Europ. J. clin. Pharmacol. 8, 403-408 (1975)
4. Aström, H.; Vallin, H.: Effect of a new beta-adrenergic blocking agent, ICI 66082, on exercise haemodynamics and airway resistance in angina pectoris.
Brit. Heart J. 36, 1194-1200 (1974)
5. Baldwin, E.D.F.; Cournand, A.; Richards, D.W.jr.: Pulmonary insufficiency J. Physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects.
Medicine 27, 243-278 (1948)
6. Baldwin, J.J.; Denny, G.H.; Hirschmann et al.: β_1 -selective adrenoceptor antagonists: Examples of the 2-(4-(3-(substituted amino)-2-hydroxypropoxy)-phenyl) imidazole class.
J. Med. Chem. 26, 950-957 (1983)
7. Barret, A.M.; Carter, H.; Fitzgerald, J.D.; Hull, R.; Le Count, D.: A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug.
Br. J. Pharmacol. 48, 340-341 (1973)

...

8. Basil, B.; Jordan, R.; Loveless, A.H.; Maxwell, D.R.:
 β -adrenoceptive blocking properties and cardioselectivity of M & B 17, 803 A
Br. J. Pharmacol. 48, 198-211 (1973)
9. Benson, M.K.; Berill, W.T.; Sterling, G.M.; Decalmer, P.B.; Chatterjee, S.S.; Croxson, R.S.; Cruickshank, J.M.: Cardioselective and non-cardioselective β -blockers in reversible obstructive airways disease.
Postgrad. Med. J. 53, Suppl. 3, 143-149 (1977)
10. Bernecker, C.; Roetscher, I.: The β -blocking effect of practolol in asthmatics.
Lancet, Sept. 26, (1970)
11. Beumer, H.M.; Hardonk, H.J.: Zur Wirkung β -adrenerg blockierender Substanzen bei Asthma bronchiale.
Med. Klin., 66, 1804 (1971), Nr. 52/53
12. Black, J.W.; Duncan, W.A.M.; Shanks, R.G.: Comparison of some properties of pronethalol and propranolol.
Brit. J. Pharmacol. Chem. 25, 577 (1965)
13. Borg, K.O.; Carlson, E.; Hoffmann, K.-J.; Jonsson, T.-E.; Thorin, H.; Wallin, B.: Metabolism of metoprolol-(^3H) in man, the dog and the rat.
Acta Pharmacol. 36, Suppl. V. 125 (1975)
14. Boudot, H.P.; Caverio, J.; Fernard, S.; Lefevre-Borg, F.; Manoury, P.; Roach, A.G.: Preliminary studies on SL 75212, a new potent cardioselective β -adrenoceptor antagonist.
Br. J. Pharmacol. 63, 445 (1979)
15. Build and blood pressure study, Band 1, society of actuaries, Chicago, 1959, S. 16
aus Geigy Tabellen S. 701

...

16. Cannon, W.B.; Rosenblueth A.: Automatic neuroeffector systems.
New York Mac Millan Co. (1937)
17. Dale, H.H.: On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. 34, 163 (1906)
18. Dorow, P.; Tönnemann, U.: Dose-response relationship of the β -adrenoceptor antagonist bisoprolol in patients with coronary heart disease and chronic obstructive bronchitis.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 27, 135-139 (1984)
19. Dunlop, D.; Shanks, R.G.: Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart.
Brit. J. Pharmacol. Chem. 32, 201-218 (1968)
20. Engel, G.: Subclasses of beta-adrenoceptors - a quantitative estimation of β_1 - and β_2 -adrenoceptors in guinea pig and human lung.
Postgrad. Med. J. 57, (Suppl. 1) 77-83 (1981)
21. Erfahrungswertediagramm zur Auswertung der Plethysmogramme, aufgezeichnet mit dem Ganzkörperplethysmograph Siregnost FD 91. Siemens AG.
22. Fleisch, A.: Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 209, 713 (1925)
23. Formgreen, H.: The effect of metoprolol and practolol on lung funktion and blood pressure in hypertensive asthmatics.
Br. J. clin. Pharmac. 3, 1007-1014 (1976)
24. Günthner, W.; Kamburoff, P.L.: Untersuchungen über die Beeinflussung der ventilatorischen Funktion bei Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten durch das neue Beta-Sympatholytikum Viskin (LB 46).
Therapiewoche 21, 4060 (1971)

...

25. Hamm, J.; Hunekehl, E.; Schmidt, A.: Wirkungen eines adrenergischen Beta-Rezeptorenblockers (Kö 592) auf die Atmung.
Klin. Wochenschrift 48, 457-464 (1970)
26. Harms, H.H.: Cardioselective beta-adrenoceptor blocking agents: Human and animal studies in vitro and in vivo.
Europrint: Rijsvijk 1977
27. Hugues, F.C.; Julien, D.; Marche, J.: Influence of betaxolol and atenolol on airway in chronic obstructive lung diseases: Comparison with propranolol.
In L.E.R.S. Vol.1, Morselli et al.
Raven Press New York, (1983)
28. Lammers, J.W.J.; Folgering, H.T.M.; van Herwaarden, C.L.A.: Ventilatory effects of beta₁-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 27, 141-145 (1984)
29. Lands, A.M.; Arnold, A.; McAuliff, J.P.; Ludena, F.P.; Brown, I.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 214, 597 (1967)
30. Langer, I.: The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in asthmatic subjects.
J. Physiol. 190, 41 (1967)
31. Langley, J.N.: On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare.
J. Physiol. (London) 33, 374 (1905)
32. Lawrence, D.S.; Sahay, J.N.; Chatterjee, S.S.; Cruickshank, J.M.: Asthma and beta-blockers.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 501-509 (1982)

...

33. Levy, I.R.; Feinleib, M.: Risk factors for coronary artery disease and their management. pp. 1246-1278 in: Braunwald, E. Heart Disease. Philadelphia, London, Toronto, 1980
34. Löllgen, H.: Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik Ciba-Geigy, Wehr /Baden, 1983
35. Lydtin, H.; Lohmöller, G.: Beta-Rezeptoren-Blocker. Aesopus Verlag GmbH, Lugano, München, 1977
36. MacDonald, A.G.; McNeill, R.S.: A comparison of the effect on airway resistance of a new beta-blocking drug, ICI 50, 172 and propranolol. Brit. J. Anaest. 40, 508 (1968)
37. Marcelle, R.; Bottin, R.; Juchmes, J.; Lecomte, J.; Reactions bronchomotrices de l'homme sain apres blocade des recepteurs β -adrenergiques. Acta allerg. Kobenhaven. 23, 11-17 (1968)
38. Marlin, G.E.; Kumana, C.R.; Kaye, C.M.; Smith, D.M.; Turner, P.: an investigation into the cardiac and pulmonary β -adrenoceptor blocking activity of ICI 66082 in man. Br. J. clin. Pharmac. 2, 51-157 (1957)
39. Maxwell, D.R.; Collins, R.F.; Review of the pharmacology and pharmacokinetics. Clin. Trials Journal, 2, Suppl. No. 3 9-18 (1974)
40. McNeill, R.S.: Effect of a beta adrenergic blocking agent, propranolol on asthmatics. Lancet, ii, 1101-1102 (1968)
41. Meier, J.: Über die Wirkung eines neuen β -Rezeptoren-blockers (ICI 50172) auf Kreislauf und Bronchialsystem. Aus: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Band 75 Verlag J.F. Bergmann, München, 1969

42. Meier, H.; Baranowski; Wagner, E.: Experimentelle Studien über die Kardioselektivität von Pindolol.
Fortsch. Med. 91, 1363 (1973)
43. Moran, N.C.; Perkins, M.E.: Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloroanalogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 124, 223 (1958)
44. Nolte, D.: Moderne Lungenfunktionsdiagnostik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: die Ganzkörperplethysmographie.
Med. Welt, 48, 2746-2751 (1967)
45. Nordstrom, L.A.; MacDonald, F.; Gobel, F.L.: Effect of propranolol on respiratory function and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease.
Chest. 67, 287-292 (1975)
46. O'Donnell, S.R.; Wanstall, J.C.: The importance of choice of agonist in studies designed to predict $\beta_2:\beta_1$ adrenoceptor selectivity of antagonists from pA_2 values on guinea-pig trachea and atria.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 308, 193-190 (1979)
47. Powell, C.E.; Slater, I.H.: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloroanalogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. 122, 480 (1958)
48. Powles, R.; Shinebourne, E.; Hamer, J.: Selective cardiac sympathetic blockade as an adjunct to bronchodilator therapy.
Thorax 24, 616 (1969)
49. Renovanz, H.D.: Klinische Arzneimittelpfprüfung am Respirationstrakt.
Hrsg. Renovanz, H.D., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1978

50. Schliep, H.-J.; Harting.: β_1 -selectivity of Bisoprolol, a new β -adrenoceptor antagonist, in anesthetized dogs and guinea-pigs.
Journal of cardiovascular Pharmacology 6, 1156-1160 1984
51. Shanks, R.G.: The properties of beta-adrenoceptor antagonists..
Postgrad. Med. J. 52, Suppl. 4, 14-20 (1976)
52. Singh, B.N.; Nisbet, H.D.; Harris, E.A.; Whitlock, R.M.L.: A comparison of the actions of ICI 66082 and propranolol on cardiac and peripheral β -adrenoceptors.
Eur. J. Pharmacol. 34, 75-86 (1975)
53. Singh, B.N.; Withlock, R.; Comber, R.H.; Williams, F.H.; Harris, E.A.: Effects of cardioselective resistance in normal subjects and in patients with bronchial asthma.
Clin. Pharmacol. Ther. (St. Louis), 19, 493-501 (1976)
54. Skinner, C.; Gaddie, J.; Palmer, K.N.V.: Comparison of effects of metoprolol and propranolol on asthmatic airway obstruction.
Brit. Med. J. 28, 1, 504 (1976)
55. Tattersfield, A.E.; Cragg, D.J.; Bacon, R.J.: Assessment of β -adrenoceptor selectivity of a new β -adrenoceptor antagonist, bisoprolol, in man.
Br. J. clin. Pharmacol. 18, 343-347 (1984)
56. Thomae, K.: Lungenfunktionsprüfungen
Biberach an der Riss, 1966
57. Tivenius, L.; Nyberg, G.: Effects of alprenolol and propranolol on ventilatory function.
Pharmacol. Clin. 2, 51 (1969)

...

58. Tönnesmann, U.; Dorow, R.; Schmutzler, H.: Beziehungen zwischen Dosissteigerungen von Beta-Rezeptorenblockern und obstruktiven Ventilationsstörungen.
Pneumonologisches Kolloquium 1: Betablockade und Atemwegsfunktion. Bronchopulmonale Nebenwirkungen von Beta-Rezeptorenblockern.
Hrsg.: Dorow, R.; Schmutzler, H.
Walter de Gruyter Berlin, New York, 1985
59. Ulmer, W.T.; Lanser, K.: Propranolol und Pindolol bei chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.
Dtsch. med. Wschr. 48, 1765-1768 (1976)
60. Werning, C.; Seitz, W.: Taschenbuch der Inneren Medizin: Ein Kompendium für Ärzte und Studenten.
Wiss. Verlags-GmbH, Stuttgart (1983)
61. Wettengel, R.; Fabel, H.: Wirkung verschiedener β -Rezeptorenblocker auf die Ventilation bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 36, 1816 (1970)
62. Wichert, v.P.; Perkow, I.; Teufel, W.: β_1 -selectivity of drugs: Quality of the drug or quality of the patient ?
Respiration, 39, 301 (1980)
63. Wischnik, A.: Mediscript Klinische Chemie
Mediscript Verlag München 1981
64. Voitowitz, H.-I.; Buchheim, F.W.: Zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes mit dem Ganzkörperplethysomgraphen.
Elektromedica 36, 42-44 (1968)
65. Zaid, G.; Beall, G.N.: Bronchial response to beta-adrenergic-blockade.
New Eng. J. Med. 275, 580-584 (1966)

An dieser Stelle danke ich Herrn Priv. Dozent Dr. med. G. Lohmöller für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Art, mit der er mir bei der Bearbeitung des Themas mit Rat und Tat zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Name: Karin Bruckner

Geburtsdatum: 06.01.60

Geburtsort: Bad Reichenhall

Eltern: Josef Bruckner, Regierungsrat
Ingrid Bruckner, geb. Giedat

Schul Ausbildung: 1966 - 1970 Volksschule Piding
1970 - 1979 Karlsgymnasium Bad Reichen-
hall
1979 Abitur

Studium: 1979 - 1980 Lehramt Französisch/Deutsch
an der LMU/München
1980 Beginn des Studiums der Hu-
manmedizin an der LMU Mün-
chen

August 1982 Ärztliche Vorprüfung
März 1984 I. Abschnitt der ärztl.
Prüfung
August 1985 II. Abschnitt der ärztl.
Prüfung
Herbst 1986 III. Abschnitt der ärztl.
Prüfung

